

ACTA PÆDIATRICA

REDACTORES:

IN DANIA: C. E. BLOCH, KÖBENHAVN, S. MONRAD,
KÖBENHAVN. IN FENNIA: ELIS LÖVEGREN, HEL-
SINGFORS, ARVO YLPPÖ, HELSINGFORS. IN HOL-
LANDIA: E. GORTER, LEIDEN, J. HAVERSCHMIDT,
UTRECHT, CORNELIA DE LANGE, AMSTERDAM. IN
NORVEGIA: TH. FRÖLICH, KRISTIANIA, AXEL
JOHANNESSEN, KRISTIANIA, CARL LOOFT, BERGEN.
IN SUECIA: I. JUNDELL, STOCKHOLM, A. LICHTEN-
STEIN, STOCKHOLM, WILH. WERNSTEDT, STOCKHOLM.

EDITOR: I. JUNDELL, STOCKHOLM

VOL. III

MCMXXIV

Almqvist & Wiksells Boktryckeri-Aktiebolag
UPPSALA 1923—1924

98.

610.5
A202

Vol. III and Supp.

ACTA PÆDIATRICA

REDACTORES:

C. E. BLOCH TH. FRÖLICH AXEL JOHANNESSEN
KÖBENHAVN KRISTIANIA KRISTIANIA

I. JUNDELL A. LICHTENSTEIN CARL LOOFT
STOCKHOLM STOCKHOLM BERGEN

E. LÖVEGREN S. MONRAD
HELSINGFORS KÖBENHAVN

WILH. WERNSTEDT ARVO YLPPÖ
STOCKHOLM HELSINGFORS

Vol. III. Fasc. 1

15: X. 1923

Almqvist & Wiksells Boktryckeri-Aktiebolag
UPPSALA 1923

610.5
A202

ACTA PÆDIATRICA

EDITOR PROFESSOR I. JUNDELL

ARTILLERIGATAN, STOCKHOLM

The 'ACTA PÆDIATRICA' contain articles relating to pediatrics. These articles are published in English, French or German, according to the wishes of the author. Each number consists of about 6 printed sheets, 4 numbers forming a volume. The numbers will be issued as soon as the articles sent in can be printed. The 'Acta' is open to articles from foreign authors in all countries, if sufficient space can be found for them. Manuscripts are to be sent direct to the Editor, to whom also enquiries about the exchanging of papers are to be directed. The subscription should be forwarded to the Editor. Each volume costs 20 Swedish crowns or 25 shillings or 5 dollars.

ACTA PÆDIATRICA enthalten Arbeiten aus dem Gebiete der Kinderheilkunde. Die Arbeiten werden, je nach eigener Wahl des Verfassers, in deutscher, französischer oder englischer Sprache veröffentlicht. Jedes Heft enthält circa 6 Druckbogen; 4 Hefte bilden einen Band. Die Hefte erscheinen, je nachdem die in dieselben aufzunehmenden Aufsätze druckfertig vorliegen. Die Acta nehmen nach Möglichkeit auch Arbeiten ausländischer Verfasser aller Nationen auf. Manuskripte nimmt der Herausgeber entgegen, desgleichen Wünsche betreffs Austausch von Zeitschriften. Abonnementanmeldung bei dem Herausgeber. Preis pro Band 20 schwedische Kronen.

Les ACTA PÆDIATRICA contiennent des ouvrages du domaine de la pédiatrie. Les études sont publiées en français, anglais ou allemand au choix de l'auteur. Chaque fascicule contient env. 6 feuilles in -8°; 4 fascicules forment un volume. Les fascicules paraissent au fur et à mesure que les articles y destinés sont imprimés. Les Acta reproduisent, dans la mesure du possible, les articles d'auteurs étrangers de tous les pays. Les manuscrits doivent être expédiés à l'éditeur, à qui les demandes relativement à l'échange de journaux devront également être adressées. Abonnement chez l'éditeur. Prix par volume Cr. Suéd. 20 ou 40 Fr. francs.

ACTA PÆDIATRICA

11-11-13
Santus + Guit
11-11-13
Vol. 3, 1913, 3-4
A CONTRIBUTION FROM THE CHILDREN'S DEPARTMENT OF THE STATE
HOSPITAL, COPENHAGEN. (CHIEF PHYSICIAN: PROF. C. E. BLOCH.)

I.

Investigations on the Normal Values for the Haemoglobin and Cell Volume in the Small Child.

By

PAUL DRUCKER.

1.

Introduction.

In the section on blood diseases FINKELSTEIN¹, in his last published textbook, points out the difficulty of fixing normal values for the amount of haemoglobin in the small child, a difficulty he especially attributes to the fact that different methods are employed by different people, and that very frequently neither the apparatus nor the standard used in correcting it are given. On perusing the literature relating to this subject one is surprised to find how true this statement really is, and also that there is a lack of detailed investigations into the Hb. values in the various age-classes during the first few years of the child's life, since, apart from the rather numerous investigations into the Hb. values in the new-born child, there was no great work, until a few years ago, in this field carried out with modern technique, and with a critically examined material. I have therefore determined the Hb. and blood cell volume in children in the two first years of life in a large number of cases. The material which comprises 270

¹ FINKELSTEIN, H., Lehrbuch der Säuglingskrankheiten, 1921.

I—23236. *Acta paediatrica*. Vol. III.

children, of which 146 were healthy, does not pretend to fix the final figure for the Hb. value in the age-class of the small child, but it undoubtedly approaches considerably nearer to it than many of the hitherto published works in the same field, especially as I have taken pains to exclude several physiological and technical errors which compromise most of the earlier investigations.

Before proceeding to discuss my own investigations, including a review of the newest literature on the subject, I will therefore first mention and criticize a number of the technical and physiological conditions which I consider are the main cause of our defective knowledge in the entire field of the haematology of the small child.

The Material.

The material consists of 270 children (150 boys and 120 girls), from a fortnight to 6 years old. Of these, 226 were under 1 year, 30 between 1 and 2 years, and 14 between 2 and 6 years. Of the children under 1 year, 40 were breast-fed. Some of them were admitted to the Children's Department of the State Hospital, some were out-patients at this hospital, and a large number were in the Children's Home in Helgesen's Street. I have also had the opportunity of studying a small number at Queen Louise's Children's Hospital. Out of this material I have separated altogether 146 healthy children who showed no abnormality in the physical examination and have further fulfilled the following requirements: 1) born at full-term; 2) approximately normal weight; 3) previously had no infectious disease. (A slight transient afebrile cold was passed over); 4) previously had no gastro-intestinal disease. Pirquet's Reaction was only done in the case of the children in hospital, and the Wasserman Reaction in a few suspects; but none of those designated healthy have exhibited the least suspicion of tuberculosis or syphilis.

Method.

The blood sample for the chief test in all cases was taken from the heel with a very sharp knife (razor) by means of an incision about 2—3 cm. long and a few mm. deep. The skin was previously cleansed with ether, and in order to obtain a more heaped-up drop, it was greased with a little white vaseline. No method of stasis or any other procedure acting upon the circulation was employed (the leg was held horizontally). All the blood samples were taken in the morning, 3 hours after the last meal; in the case of children not breast-fed, on a fasting stomach.

The haemoglobin determinations were made, after the blood had first been taken for the cell volume estimations, with Autenrieth Königsberger's colorimeter standardised at the beginning of the experiments as well as at their termination with the aid of the blood gas pump¹, so that 100 % Hb. = 18.5 volumes % oxygen (see also later).

The determinations of the blood cell volume. A centrifuge method was here employed which in spite of criticism from certain quarters (F. REICH)², is at the moment the method that is easiest to carry out and which gives quite a reliable value for the true blood cell volume. (R. EGE³, 1919.) In using this method I have employed haematocrite tubes specially constructed for using in conjunction with the particular technique (heel incision). The tubes are a modification of *Hamburger's tube*, fitted at the top with a cup to catch the blood more easily (see diagram), and so graduated that the distance between each graduation on the scale is 0.02 c. c. The figure 100 thus corresponds to 1 c. c. (Correction is made by calibrating with mercury.) Owing to the lack of hirudin

¹ TÓPLER HAGEN-BOHR's mercury pump combined with Petterson's analysis apparatus.

² REICH, F., *Zeitschr. f. Klin. Medizin.*, Bd. 5 and 6, 1921.

³ EGE, R., *Studies of the Distribution of Glucose between the Plasma and the Red Blood Corpuscles etc.*, Thesis, 1919.

I prevented blood coagulation by adding a 3 % citrate solution which according to investigations of A. NORGAARD and H. C. GRAM¹, does not alter the cell volume as it is isotonic with the blood. After previously having measured, with an accurate pipette, 0,1 c. c. 3 % citrate solution (up to the mark

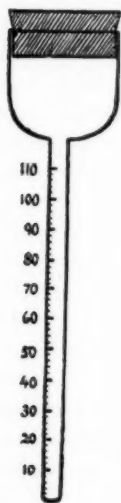


Fig. 1.
Modified Ham-
burger's Tube for
Determination of
the Blood Cell
Volume in Chil-
dren.

10), I neglected the first few drops and then let the blood drip into the tube as far as the mark 100 or further (hence the graduations up to 110), and immediately after mixed it up with a wire (a thin copper wire bent at one end). The cup, if necessary, was then freed from blood and furnished with a tight-fitting rubber cork. The tube was mounted on a special wooden block accurately modelled to take the haematocrite and centrifuge tubes and then centrifuged for 1—1 1/2 hours. At first the centrifuge was allowed to run for 1 1/2 hours, but as a number of tests proved that the deposit had practically completely fallen in half an hour, the time in the case of the last 50 experiments was curtailed to one hour. The rapidity was 3,000 revolutions per minute. The cell volume was then read as the upper limit of the red blood corpuscles and the result corrected for the amount of citrate solution added. Example: Volume of red blood corpuscles was read at 34 on the scale, and volume of the whole blood sample at 104; the cell volume percentage is therefore,

$$\frac{34 \times 100}{104 \div 10} = 36,2 \text{ volumes \%}.$$

Blood samples containing clot or haemolysis were discarded. Double determinations were made in all cases.

¹ NORGAARD, A. and GRAM, H. C., JI. Biol. Chem. Vol. 49, 1921.

Technical Errors.

a) Choice of Method of Standardisation.

As the haemoglobin standard the figure $100 = 18,5$ volumes per cent bound oxygen was usually adopted, in accordance with HALDANE's recommendation, that is to say, 100 stands for the blood which in 100 c. c. binds 18,5 c. c. of oxygen at 0° and 760 mm. HALDANE considers that this is the mean value for healthy adult men, but subsequent investigation seems to show that this value is a little too low. Thus BIE and MØLLER¹ in their standard work found 19,8 volumes % for healthy adult men, while NORGAARD and GRAM in some experiments not yet published, find 20,1. (If the average of men and women is taken, the value is reduced to 18,8.)

The determination of the absolute Hb. values for calibrating the haemoglobinometer, may be carried out by the three following methods: 1) Determination of the amount of bound oxygen (or other gas, for example, carbonic oxide); 2) by direct weighing of the dried haemoglobin; 3) by estimation of the iron. In practice only the two first methods appear to have been employed and there is hardly any doubt that calibration by a good oxygen-binding method is to be preferred as very considerable difficulties are involved in the preparation of pure haemoglobin, and according to the literature it is not easy to make a good iron estimation on a haemoglobin solution. Since the ferrieyanide method, on VAN SLYKE and STADIE'S² showing, gives too low values it must be looked upon as doubtful whether this method in its present form is suitable for providing a standard value. The classical pumping-out method with subsequent determination of the extracted oxygen must therefore be considered to be the best

¹ BIE, V. and MØLLER, P., Investigations into the blood of normal persons. Ugeskrift for Læger, 1913.

² VAN SLYKE, DONALD D. and STADIE, WILLIAM C., JI. of Biol. Chem. Vol. XLIX, 1921.

for the present. I have moreover used this method as the standard in my determinations, Dr. E. WARBURG of the Finsen Institute Laboratory having very kindly undertaken them. (Pumping-out was done at 38°, and saturated boric acid was used in the receiver.)

b) **Choice of Haemoglobinometer.**

Sahli's Method, at any rate in Denmark, is the most commonly used method and gives accurate result in the hands of an experienced worker. It is of course necessary to correct every apparatus according to a definite given standard. On looking through the literature it will be found that by no means all authors have fulfilled this simple requirement, or at any rate they do not mention it, so that their results are actually without any value whatever, especially as the Sahli apparatus on the market may vary, as is well known, up to about 10 % or more.

Haldane's carbonic oxide method gives very accurate results and has the advantage over Sahli's method that the carbonic oxide tube is very permanent. Such a tube enclosed in black paper will remain unchanged for years (M. KROGH). It may therefore be recommended, as is now the custom in the children's department of the State Hospital, that such a tube, which has previously been standardised by gas analysis, be kept at hand for correction purposes.

I should like to take this opportunity of saying a few warning words about the AUTENRIETH-KÖNIGSBERGER colorimeter. In the first place many of the standard cells made during the war, are, on account of their bad colour, quite unsuitable for comparison with the colour obtained by transformation of the blood to acid haematin. Thus I had to reject several cells received for testing before I found one that could be used. The table accompanying the colorimeter, where 100 % should correspond to blood with exactly 5 million normal blood corpuscles, proved in the case of my apparatus

to give much too low figures, so that the 100 % of the table really corresponded to an oxygen fixation of 20.9 (113 % HALDANE). I have later found that others have had a similar experience. But if one has obtained a good cell and standardised it, there is another fact one must be aware of, namely, that in addition to fading, the cell may become darker, even without there being a leak, which is always attended by the formation of small crystals along the joined edges, and that the change in colour takes place in a relatively short time.

During the 7 months my experiments lasted my cell retained its colour fairly unaltered which I convinced myself of by comparing it with my carbonic oxide tube, before, during and after the experiments. At the conclusion of the experiments the colorimeter was stored in a dark place. On correcting it 2 months later I found that my cell had become darker without being leaky, which expressed itself in an error of 18 %. If this colorimeter therefore is to be employed, and I cannot help thinking that it offers many advantages with its simple technique and its practically-speaking minimal experimental error, it must be corrected every few weeks, at any rate if it is to be used for scientific experiments. If the cell changes as quickly as mine did the only thing to do is to reject it.

Physiological Errors.

It has now been known for a long while that venous and capillary blood, as well as capillary blood from different areas, have different constitutions, and I shall therefore not discuss the rather voluminous literature on the subject, but confine myself to mentioning some few works in this field.

BING¹ in 1919 made some experiments in which he enumerated the red blood corpuscles from the ear, veins, abdomen, and finger-tips, and found a constant difference in the

¹ BING, H., Ugeskrift for Læger, Bd. 2, 1919.

blood from the ear and the abdomen, there always being most blood corpuscles in the latter situation (a difference of up to 3 million). BING moreover alludes to some investigations of JOH. MÜLLER¹ (1904), where there is an account of the conditions which influence the constitution of the capillary blood, and to which MÜLLER assigns the cause of variable oscillations in it in the course of the day, namely: 1) the time of day; 2) relation to meals; 3) other physiological factors; 4) strenuous bodily exercise. Further he states that the capillary blood is consistently different in the various parts of the body. BJERRING² (1920) confirmed, by blood tests from the ear, these oscillations in the number of red cells in normal persons from day to day, and found daily variations up to about half a million, and absolute variations up to about one million. The oscillations differ from person to person and are not subject to rule, and it does not seem to have much effect on the daily variations whether the blood is taken while the individual is fasting or 1 hour after a meal.

*In a recent American paper*³ on the haemoglobin in the new-born child, the authors have likewise made a series of determinations with blood taken from the longitudinal sinus and from the periphery (the technique used in the case of the capillary blood is not given), and they assert that in most cases they found a higher haemoglobin value in the sinus blood, — average, 5 %; maximum 25 %. UTHEIM⁴ 1921, on the other hand, found no difference between venous and capillary blood in 28 normal small children but in 19 out of 20 children with atrophy she found a higher value in the capillary blood.

The causes of these variations are undoubtedly of many

¹ MÜLLER, JOH., Sitzungsbericht d. phys. med. Gesellschaft in Würzburg, 1904.

² BJERRING, K., Acta Medica Scandinavica Vol. LV.

³ LUCAS, W. P., DEARING, B. F., HOOBLER, H. R., COX, A., JONES, M. and SMYTH, F. C., Blood Studies in the New Born. Amer. Jl. Diseases of Children. Vol. 22, No. 6, Dec. 1921.

⁴ UTHEIM, K., Norsk Magasin for Lægevidenskaben, No. 1, p. 35, 1921.

kinds but presumably depend to a large extent on oscillations in the tone of the capillaries. I will here draw attention to a couple of experimental studies which are of interest in this connection. In his investigations on the capillaries of the web of the frog's foot A. KROGH¹ points out a phenomenon which he himself thinks is probably the cause of many of the variations found in enumerating the cells of capillary blood. If a small side branch of an artery partially contracts, a more or less distinct increase in the number of blood corpuscles in the artery takes place (central to the constriction) according to the degree of contraction, the plasma simply filtering away. The capillary area peripheral to the constriction at the same time shows that it has received this stream of plasma coming from the arterial border zone. In other words, the stronger the contraction the greater the anaemia in the capillary area and the greater the corresponding increase in the blood corpuscle count (Hb. %) in the slightly larger vessels.

The experiments of ROBERTSON and BOCK² indicate that the *blood pressure* may also have some influence in this direction as they found that a low blood pressure in soldiers after a haemorrhage was attended by a distinct difference in the Hb. percentage between venous and »capillary blood», a difference which was expressed by a greater concentration on the capillary side. With increasing blood pressure the difference gradually diminished until the two values coincided.

As will be seen there are opportunities enough for more or less well marked variations if the Hb. is estimated in the capillary blood. But is it capillary blood we use when we make our ordinary clinical Hb. determinations? We must fully realise that from every sufficiently deep cutaneous incision whether in heel, finger, or ear, the blood obtained is largely arterial coming from the numerous divided arterioles of variable size, an assumption which is neatly confirmed by

¹ KROGH, A., Studies on the Physiology of Capillaries. *Jl. of Physiol.* Vol. 55, No. 5 and 6 (1921).

² Reports of the Special Investigation Committee. On Surgical Shock and Allied Conditions. No. 1—7, London, 1919.

C. LUNDGAARD's and EGGERT MÖLLER's¹ recently published investigations into cutaneous blood (the so-called capillary blood). When therefore the previously mentioned authors find different Hb. values in different capillary areas or variations in the same area it may perhaps to some extent depend upon the fact that the incision or puncture in some cases strikes the deeper arterioles which, on the whole, reflect the conditions in the arterial system, while in other cases it is so superficial that the small surface capillary loops alone or almost alone are injured, and therefore it is subject to all the causes acting on the capillaries.

In order to test the truth of this hypothesis I have, in connection with my Hb. and cell volume determinations, estimated the Hb. percentage in blood from the heel, and from the lobe of the ear in 93 cases. The blood from the heel was obtained by a rather deep incision (see further details under technique). The bleeding in all cases was free, which was only necessary because I required about 2 c. c. blood for my cell volume determinations. The blood from the ear was taken after a preliminary light washing with ether, chiefly by a superficial cut but sometimes by a deeper incision with one of the various scalpels in general use. The blood came spontaneously in all cases, and I never applied massage to the ear lobe or similar means of getting blood for the determination, which was carried out on the second or third drop.

If table No. 1 is inspected, where I have arranged the experiments in 4 series according to the age of the children, the interesting observation will be made that the difference in the Hb. value in the heel and ear blood without relation to sex, decreases with the child's age. Thus while the difference expressed as a percentage in the age-class 2 weeks to 6 months is about 13.5, it diminishes gradually with increasing age until in the age-class 2 to 6 years it is only about 3 1/2 %.

¹ LUNDGAARD, C. and MÖLLER, EGGERT, *Jl. of Experiment. Med.* Vol. XXXVI No. 5; 1922.

Table I.

No.	Diagnosis	Heel	Ear	Difference	Diet	Weight in Grams
2 weeks to 6 months.						
197	Acute Gastro-enteritis sequelae	145	164	- 19	F ¹	2950
209	Healthy	121	140	- 19	F	3100
63	"	134	137	- 3	B ²	3330
70	"	109	114	- 5	B	3650
102	"	117	116	+ 1	B	3870
187	"	115	123	- 38	F	3860
210	"	87	125	- 38	F	3790
212	Dystrophy. Dyspepsia .	74	84	- 10	F	4000
192	Acute Gastro-enteritis .	104	121	- 17	F	4520
211	Healthy	77	85	- 8	B	4030
237	Congenital Pyloric Stenosis	94	109	- 15	B	2650
158	Dyspepsia	85	93	- 8	F	2650
207	Healthy	97	103	- 6	F	3450
208	"	85	112	- 27	F	3570
213	"	75	82	- 7	B	4660
66	"	96	94	+ 2	B	4720
52	Born before full-term . .	76	76	0	F	4220
154	Acute Gastro-enteritis .	69	81	- 12	F	4075
169	Congenital Pyloric Steno- sis. Anaemia	71	93	- 22	F	2680
196	Congenital Morbus cordis. Dyspepsia	110	132	- 22	F	3450
198	Dyspepsia	85	87	- 2	F	4090
202	"	81	85	- 4	F	3350
221	Congenital Debility. Anaemia, Twin	45	48	- 3	F	2900
238	Born before full-term . .	60	75	- 15	F	2600
239	" " " " " . .	64	79	- 15	F	2400
99	Healthy	80	86	- 6	B	5360

¹ F = bottle-fed.² B = breast-fed.

No.	Diagnosis	Heel	Ear	Difference	Diet	Weight in Grams
217	Acute Dyspepsia sequelae	52	66	- 14	F	4500
155	Congenital Pyloric Stenosis	(1) 79	106	- 27	F	4000
		(2) 78	113	- 35		
159	Chronic Dyspepsia . . .	74	81	- 7	F	4500
160	Healthy	76	115	- 39	B	5000
161	Acute Gastro-enteritis sequelae. Pyuria . . .	81	89	- 8	F	5050
172	Healthy	78	90	- 12	B	6450
173	Dyspepsia. Achylie gastrica	75	93	- 18	F	3680
174	Multiple fractures . . .	71	77	- 6	F	4800
193	Acute Gastro-enteritis sequelae	78	85	- 7	F	4650
214	Congenital Pyloric Stenosis	81	89	- 8	F	4500
215	" " "	81	85	- 4	F	3900
45	Healthy	82	86	- 4	F	5490
59	"	83	83	0	B	7110
73	"	85	85	0	F	7250
166	Chronic Dyspepsia. Fever	83	97	- 14	F	5480
167	Healthy	81	104	- 23	F	6880
171	Acute Gastro-enteritis sequelae	81	84	- 3	F	5200
183	Dyspepsia, Catarrh, Morbus Cordis	76	89	- 13	F	4870
199	Born before full-term . .	76	76	0	F	3700
206	Acute B. coli Pyuria . .	71	77	- 6	F	6020
168	Healthy	82	93	- 11	F	7450
	Number . . . (48)	87	99	about -13,5 %		
	Healthy . . . (19)	91	102	" -10,1 %		

No.	Diagnosis	Heel	Ear	Difference	Weight in Grams
6—12 months.					
216	Born before full-term. Rickets l. g.	56	56	0	4600
219	" " " " " " " " " "	85	91	- 6	5600
55	Healthy	79	80	- 1	6890
60	" " " " " " " " " "	83	82	+ 1	6310
195	Born before full-term. Congenital Morbus cordis	97	107	-10	4380
225	Born before full-term. Twin. Dystrophy	67	74	- 7	5450
50	Healthy	77	77	0	7190
162	Rickets	73	97	-24	6200
163	Left Hemihypertrophy	81	104	-23	8890
164	Acute to chronic Gastro-enteritis. Chronic Dyspepsia. Born be- fore full-term	81	82	- 1	5560
42	Healthy	74	79	- 5	7680
47	Chronic Dyspepsia. Congenital Debility sequelae	77	74	+ 3	8130
113	Healthy	81	84	- 3	7800
165	Dyspepsia. Bacteriuria	86	105	-19	6650
109	Healthy	80	80	0	8550
110	Chronic Dyspepsia sequelae. Chro- nic Debility sequelae	74	74	0	9000
194	Acute Pyuria. Anaemia	63	71	- 8	9130
67	Healthy	82	80	+ 2	11080
	Number (18)	78	83	about -6.5%	
	Healthy (7)	79	80	" -1%	
1—2 years.					
153	Malformation	(1) 78 (2) 82	90 91	-12 - 9	7000
175	Anaemia	47	48	- 1	?
188	Rickets, Dystrophy. Achylia. Chronic Rhinopharyngitis . .	74	82	- 8	5650
222	Dyspepsia. Anaemia. Rickets. Otitis media	66	74	- 8	7700

No.	Diagnosis	Heel	Ear	Difference	Weight in Grams
185	Tubercle of the Pulmonary Glands	77	89	-12	7000
116	Healthy	79	80	- 1	9750
189	"	89	89	0	10330
179	Imbecility	70	81	-11	9300
115	Healthy	74	72	+ 2	10825
122	"	73	75	- 2	12000
186	Born before full-term. Anaemia. Rickets	69	70	- 1	6200
93	Rickets. Coliuria	75	75	0	9800
121	Healthy	94	89	+ 5	12250
191	Convulsions	82	90	- 8	12230
	Number (15)	75	80	about -6,5%	
	Healthy (5)	82	81	" +1%	
2-6 years.					
176	Rickets. Dystrophy	93	98	- 5	8550
178	Idiocy	74	76	- 2	12450
180	Rickets sequelae. Anaemia sequelae	89	96	- 7	11000
181	Pyuria. Dystrophy	78	78	0	10050
182	Anorexia	82	89	- 7	10280
190	Renal Tumour. Anaemia . . .	74	74	0	11000
204	Healthy	83	89	- 6	15230
220	Coliuria. Anaemia	60	62	- 2	6800
177	Cerebral Sclerosis	104	104	0	11600
184	Spasmus cordiae	82	85	- 3	10300
200	Imbecility	85	87	- 2	?
201	Acute Enteritis	93	97	- 4	13900
	Number 12	83	86	about -3,5%	

As regards the conditions in healthy children, we again find the marked difference between heel and ear blood in the first 6 months of life (10 % against 13,5 %) but, what is worth noting, practically no difference at a later age.

As will be seen there may be considerable differences, and even in healthy children also; thus case No. 160 shows a difference of over 50 % between heel and ear blood. Case No. 155 also illustrates in an excellent manner how careful one must be in the case of small children in accepting a Hb. value determined by a single examination and particularly when one is not dealing with healthy children. It is a case of a 3 1/2 months' child with congenital pyloric stenosis in the critical stage of the disease where the child has all the clinical signs of drying up. On the morning of the 30.VII, another investigator, with Autenrieth—Königsberger's colorimeter, found Hb. 101 % (cor.) with a deep incision in the ear; on 6.VIII. I found 78 % with blood from the heel. As this difference seemed to me striking I immediately took blood from the ear with a deep incision, which was only necessary from the fact that the bleeding was slight, and I obtained Hb. 113 %. Two days later I again in the morning took blood by a deep incision in the ear and obtained Hb. 89 %. The same afternoon I repeated the Hb. determination and then found the same Hb. % in the heel blood as 2 days previously (79 %), while the ear blood at the same time showed a new value for the fourth time, namely 106 %. The examinations were carried out each time under the same external conditions and the child had not received any salt solution for 15 hours prior to the investigation.

The relatively high and fluctuating Hb. percentage in the ear blood in contrast to the lower constant percentage in the heel blood points to the fact that the tone of the capillaries and the finer arterioles in this child was subject to great variations, and was probably the expression of a more or less pronounced contraction of the vessels. In favour of this clinically was the marked greyish pallor in contrast to the more bluish pallor of stasis, the slow bleeding, and the high Hb. % (cf. for example, Крогг's frog experiment, loc. cit.). The actual cause of this vessel contraction is not quite clear but it is certainly most reasonable to regard it as a compensatory mechanism set up by the organism in attempting to keep

Table 2.

No.	Age	Diagnosis	Cataract Knife	Ordinary Scalpel	Difference
2	1—2 weeks	Healthy	120	130	—10
12	4—5 "	Congenital Debility. Born before full-term	96	102	— 6
19	—	Healthy	117	118	— 1
22	—	Misery	115	122	— 7
11	5—6 weeks	Congenital Pyloric Stenosis . .	109	119	—10
1	—	Healthy	103	112	— 9
26	7—8 weeks	Acute Dyspepsia	86	94	— 8
28	—	Bronchitis	79	94	—15
8	2—3 months	Infantile Atrophy	86	92	— 6
16	—	Otitis media. Angina. Pyuria	70	75	— 5
20	—	Congenital Pyloric Stenosis . .	89	98	— 9
25	—	Healthy	74	81	— 7
3	3—6 months	Angina. Otitis media	90	94	— 4
4	—	Congenital Debility	92	94	— 2
5	—	Acute Dyspepsia	84	98	—14
7	—	Congenital Debility. Vomiting	90	90	0
9	—	" " Chronic Dyspepsia	92	110	—18
15	—	Angina	112	127	—15
17	—	Healthy	88	94	— 6
27	—	Acute Gastro-enteritis sequelae	87	87	0
6	6—9 months	Rickets. Bronchitis	87	92	— 5
10	—	Bronchopneumonia	101	104	— 3
13	—	Bronchitis. Rickets	86	96	—10
14	—	Otitis media, Angina, Rickets .	77	94	—17
18	—	Rickets	89	101	—12
23	—	Bronchitis, Bronchopneumonia .	85	98	—13
21	9—12 months	Tubercle of the root of the lung. Tuberculous Pleurisy. Serous Tuberculous Meningitis . . .	70	77	— 7
24	—	Eclampsia, Catarrh, Otitis media	86	85	+ 1

Table 3.

No.	Age	Diagnosis	Cataract Knife		Difference
			Superficial Cut	Deep Puncture	
12	0—2 months	Capillary Bronchitis	94	92	+ 2
3a	2—3 "	Chronic Dyspepsia	84	84	0
3b	—	" "	89	85	+ 4
3c	—	" "	86	85	+ 1
5a	—	Congenital Pyloric Stenosis . .	83	83	0
5b	—	" " " "	82	82	0
4a	3—6 months	Otitis media. Angina. Rickets	84	84	0
4b	—	" " " "	84	84	0
4c	—	" " " "	76	75	+ 1
8a	—	Bronchopneumonia, Pyuria, Dyspepsia, Latent Tetany . . .	100	102	— 2
8b	—	Do. Do. Do.	104	94	+10
8c	—	Do. Do. Do.	96	91	+ 5
8d	—	Do. Do. Do.	90	89	+ 1
10	—	Acute Gastro-enteritis sequelae	102	98	+ 4
11a	—	Chronic Dyspepsia, Congenital Debility	89	90	— 1
11b	—	Do. Do. Do.	96	92	+ 4
11c	—	Do. Do. Do.	89	92	— 3
11d	—	Do. Do. Do.	92	90	+ 2
14	—	Congenital Debility, Vomiting .	83	77	+ 6
16	—	Bronchitis	77	78	— 1
18a	—	Congenital Debility	86	87	— 1
18b	—	" " " "	85	85	0
2	6—9 months	Healthy	85	82	+ 3
9	—	Eclampsia, Catarrh, Otitis media	77	77	0
15	—	Tetany, Rickets, Bronchitis . .	87	85	+ 2
17a	—	Capillary Bronchitis, Bronchopneumonia	85	87	— 2
17b	—	Do. Do. Do.	85	85	0

No.	Age	Diagnosis	Cataract Knife		Difference
			Superficial Cut	Deep Puncture	
20a	6—9 months	Bronchopneumonia, Capillary Bronchitis, Rickets	75	73	+ 2
20b	—	Do. Do. Do.	75	73	+ 2
1a	9—12 months	Bronchitis, Rickets	102	100	+ 2
1b	—	" "	100	92	+ 8
1c	—	" "	96	95	+ 1
1d	—	" "	91	92	— 1
7a	—	Pyuria, Rickets	83	83	0
7b	—	" "	83	83	0
7c	—	" "	80	83	— 3
19a	—	Tubercle of the Root of Lung. Tubercular Pleurisy. Tubercular Serous Meningitis. Rickets.	81	80	+ 1
19b	—	Do. Do. Do.	81	79	+ 2
13	1—2 years	Rickets, Vegetative Adenoids .	83	78	+ 5

the blood pressure at its normal height (MARRIOTT)¹ and to limit the loss of heat (UTHEIM, loc. cit.). That these children with pyloric stenosis, as I will show later, are »parched» explains the often rather high absolute Hb %, but naturally not the difference between heel and ear blood.

As this difference between ear and heel blood under the same external conditions is seen also in healthy children the explanation must certainly be that *the tone of the capillaries, — and probably also of the smaller arterioles, — in children in the first year of life is very labile and reacts to the smallest influences; in other words we have to deal with a physiological characteristic of the capillary system of the small child.*

That the capillaries in children are easily influenced is also proved by the following experiment where Hb. is estimated after incision with one of the ordinary moderately sharp

¹ W. MCKIM MARRIOTT, Am. J. Dis. Child. Vol. 20, 1920.

scalpels used in the hospital and also after incision with a very sharp cataract knife. The blood was taken from the right and left ear lobes respectively after a preliminary slight cleansing with ether.

As the figures in Table 2 show, there is in almost all cases *a relatively low Hb. value with an incision with a sharp cataract knife where the mechanical irritation of the capillaries is the least possible, but with an incision with a blunter instrument which means greater irritation there is a relatively high value.* The explanation of this phenomenon must therefore be, — in excellent analogy with KROGH's previously mentioned frog experiment, — that a contraction of the vessels takes place the extent of which depends on the strength of the stimulus, with a consequent effect on the number of red blood corpuscles.

That it really is the irritation that is the decisive factor is proved by the experiments in Table 3, where the Hb. is estimated in blood from quite a superficial incision and also from a deep puncture, in both cases using a very sharp instrument (cataract knife). As the table shows there is *practically no difference between the Hb. values when the blood is taken by a superficial or deep incision.* Only in 5 of the 39 cases constituting the series is there a difference of from 5 % to 10 % and these all give lower values with the deep incision.

There is one thing further in these series of experiments which is of interest, namely, the trifling fluctuation in the Hb. values found in the 11 cases where it has been estimated several times in the same child during an interval of a month at different times of the day and with a full and empty stomach respectively. This would seem to show that many of the variations in the amount of Hb. which are attributed to various physiological factors are largely due to defective technique in making the incision.

There still remains the question, — what happens when sharp instruments are used for making the ear and heel incisions? Do we again find the often very considerable diffe-

rences in early age (see Table 1) between ear and heel blood, or do we, in virtue of the improved technique, get more concordance between the two values?

To solve this problem I have estimated the Hb. in 33 mostly healthy children of ages varying from a fortnight to a year, simultaneously in ear and heel blood, and I have used very sharp instruments for both incisions (for the ear a cataract knife, — for the heel, a razor). The technique was otherwise as before.

From table 4 it is evident that when sharp instruments are used practically the same Hb. values are obtained whether the blood is taken from the ear or the heel. The differences exceed 5 % in 2 cases only, and in these as in the greater number of the other cases where there was a difference at all, the lower values, as expected, were obtained in the heel blood.

This means that in clinical practise when dealing with small children we must always employ a sharp instrument (cataract knife) in taking blood from the ear, and preferably make a deep incision or a deep puncture; otherwise we shall obtain quite fortuitous results. These desiderata naturally apply with special force to those cases where external demands are made on the compensatory power of the capillary system, as for example in pyloric stenosis and atrophy, or where it is affected in another manner as by the intestinal intoxications. In the more severe types of these diseases indeed, all Hb. estimations made by the ordinary method employed clinically will be void of real significance. In the very grave forms, particularly in the severe intestinal intoxications it is often only possible to get a couple of drops of blood for the investigation with a very sharp and long incision, and they also show an abnormally high Hb. % (relative polycythaemia + dessication).

In order to decide whether the drop with which the Hb. determination is made, is important, I have estimated the Hb. % in 14 cases, by a deep incision in the lobe of the ear using the 2nd. drop and the 6th. to 15th. drop that exuded (Table 5). In 13 of the cases there was practically no diffe-

Table 4.

No.	Age	Diagnosis	Ear	Heel	Difference
4	2-3 weeks	Healthy	127	127	0
15	—	"	116	115	-1
10	5-6 weeks	"	95	90	-5
16	—	"	99	92	-7
5	2-3 months	Born before full-term	68	68	0
6	—	Healthy	84	82	-2
8	—	"	76	76	0
12	—	"	82	80	-2
14	—	"	76	73	-3
18	—	"	77	77	0
19	—	"	75	74	-1
20	—	"	89	88	-1
1	3-6 months	"	83	82	-1
9	—	"	84	86	+2
13	—	"	74	73	-1
28	—	"	83	82	-1
30	—	Angina, Otitis media, Catarrh .	85	83	-2
31	—	Congenital Debility	88	87	-1
32	—	Acute Dyspepsia	90	87	-3
33	—	Congenital Debility	82	79	-3
3	6-9 months	Healthy	81	80	-1
7	—	"	83	79	-4
11	—	"	70	72	+2
21	—	"	88	89	+1
23	—	"	84	84	0
24	—	"	85	88	+3
25	—	Rickets, Catarrh	86	85	-1
26	—	Healthy	79	79	0
27	—	Rickets sequelae	86	82	-4
29	—	Dyspepsia sequelae	81	80	-1
2	9-12 months	Rickets l. g.	86	79	-7
17	—	Achylia gastrica	88	88	0
22	—	Healthy	72	72	0

Number of cases: 33.

Table 5.

No.	Age	Diagnosis	Ear blood		Difference	Weight
			1st. determination	2nd. determination		
221	2—6 months	Congenital Debility, Anaemia, Twin	48	48(15)	0	2900
238	—	Born before full-term . .	75	62(5)	+ 13	2600
217	—	Dyspepsia sequelae, Pyuria	66	63(10)	+ 3	4500
161	—	Acute Gastro-enteritis sequelae	89	85(15)	+ 4	5050
214	—	Congenital Pyloric Stenosis	89	93(10)	— 4	4500
215	—	" " "	85	85(10)	0	3900
91	—	Chronic Dyspepsia . . .	81	82(15)	— 1	4660
92	—	Acute Dyspepsia sequelae	89	90(14)	— 1	3320
216	6—12 months	Born before full-term, Rickets	56	55(8)	+ 1	4600
219	—	" " "	91	93(10)	— 2	5600
224	—	Urinary Sepsis, Anaemia, Haematuria	81	82(15)	— 1	5700
225	—	Born before full-term, Dystrophy, Twin . . .	74	75(12)	— 1	5450
222	1—6 years	Dyspepsia, Anaemia . . .	74	70(5)	+ 4	7700
220	—	Coliura, Anaemia	62	66(10)	— 4	6800
Number . . . 14			76	74	(+ 3%)	

The figures in parentheses denote with which drop the Hb. was estimated.

rence between the 2 determinations; only in one case was there a large difference of about 20 %, and as was expected, the greater value was found in the first estimation.

If we would therefore be on the safe side we must make Hb. determinations in all cases with the 3rd. or subsequent drop. The first drops after the incision even in perfectly healthy children are often darker in colour than those following; this is not necessarily an indication of a greater Hb. concentration as is often assumed, but is primarily due to a less complete oxidation of the Hb.

2.

The Haemoglobin Value in Healthy Small Children.**Review of Recent Literature.**

I have not included new-born children, that is to say infants in the two first weeks of life, in my material, as the wide range of the Hb. value in their case is too great for a Hb. determination to have any clinical significance. A good instance of this is afforded by some *American* investigations (1921)¹, loc. cit. The authors examined 241 children in the first 12 days of life. The blood was taken from the longitudinal sinus and the Hb. estimated by ROBSCHIT's² method. (See Table 6.)

Table 6.

Age	Cases	Mean	Maximum	Minimum
1 day	36	117	140	85
2 days	27	114	135	100
3 "	17	110	135	80
4 "	26	114	130	95
5 "	18	107	125	75
6 "	21	113	130	80
7 "	16	109	125	75
8 "	20	103	125	69
9 "	17	103	115	90
10 "	13	97	120	70
11 "	18	98	120	70
12 "	12	91	115	55
Total	241			

¹ Amer. JI. Dis. of Children. Vol. 22, No. 6.² ROBSCHIT, F. G., Biol. Chem. 1920, 41, 209.

As will be observed there is a very large range which in the case of the 8th. and 12th. days even exceeds 100 %.

Regarding the normal Hb. values in healthy young children, no extensive and carefully carried out investigation with modern technique existed before 1916. With regard to literature before that year I may draw attention to LICHTENSTEIN¹ haematological studies where very many references are given to papers on the subject.

C. S. WILLIAMSON² published in 1916 a series of Hb. determinations (910 altogether) in healthy persons of all ages (from DREYER's laboratory in Oxford), a work which, as far as I am aware, contains the largest number of estimations undertaken by any one person. WILLIAMSON employed Hüfner's spectrophotometric method and his technique in all its details seems to have been elaborated with unusual completeness, and it strikes me as appropriate to call attention to this excellent work, as, so far as I can ascertain, it is not yet adequately known.

Only on a single though very important point have I any doubt about the exactitude of WILLIAMSON's determinations, namely, with respect to the calibration of the haemoglobinometer. He standardised his apparatus by means of Hb. solutions whose concentrations were estimated by directly weighing the dried Hb. they contained. But in the preparation of the Hb. he used aluminium hydroxide for precipitating the proteins of the stroma. Although I have no personal experience of this method of preparation it seems to me not improbable that the Hb. may have bound traces of aluminium without it having affected the Hb. spectrum and it does not appear from WILLIAMSON's paper that he has excluded this by combustion of the Hb. If the Hb. contained aluminium his standard will be too high, and as a matter of fact he obtains higher values than other investigators. It would therefore be of great importance in enhancing the practical value of this

¹ LICHTENSTEIN, A., *Haematologiska Studier å för tidigt födda barn*, 1917.

² WILLIAMSON, C. S., *Arch. Int. Med.* 1916, 18.

Table 7.

Age	No.	Gm. Hb	Recalculated by the Author			
			Volume % O	Hb. %	Maximum	Minimum
1 day	31	23,25	31,2	169	183	154
2-3 days	31	22,78	30,6	165	177	154
4-8 "	33	22,12	29,6	160	177	144
9-13 "	30	21,95	28,8	155	160	141
2 weeks-2 months	30	18,42	24,7	133	154	110
3-5 months	32	13,66	18,4	99	108	91
6-11 "	33	13,70	18,4	99	107	85
1 year	34	12,53	16,8	91	105	74
2 years	33	12,57	16,9	91	99	83
3 "	31	13,16	17,7	95	104	84
4 "	31	13,62	18,2	99	105	92
5 "	35	13,54	18,1	98	104	91
6-10 years	33	14,18	19,0	103	108	97
11-15 years	37	14,60	19,6	106	112	99
16-20 "	31	16,25	21,8	118	126	109
Total	485					

129 of whom were from 2 weeks to 2 years old.

otherwise excellent work if the apparatus (Hüfner's), which it is to be hoped still exists in Oxford, could be corrected by an oxygen extraction determination. This criticism naturally does not belittle the importance of WILLIAMSON'S relative values.

Of WILLIAMSON'S 919 cases, 125 were from 1 to 13 days old; 95 from a fortnight to a year; and 34 between 1 and 2 years. The blood was taken from the ear (in the case of the larger children, from the third finger of the left hand), with a very sharp cataract knife by means of a deep puncture. He expressly mentions, but without giving any reason, the importance of the nature of the incision, and that an extremely

sharp instrument should be made use of. The infants were mostly breast-fed and were stated to be perfectly healthy. For the sake of convenience I have recalculated the Hb., which was expressed in grams, in percentages of Hb. (100 % = 13,8 gm.). Further, I have, in the last column, entered the percentage volume of oxygen (1 gm. Hb. combines with 1,34 c. c. O).

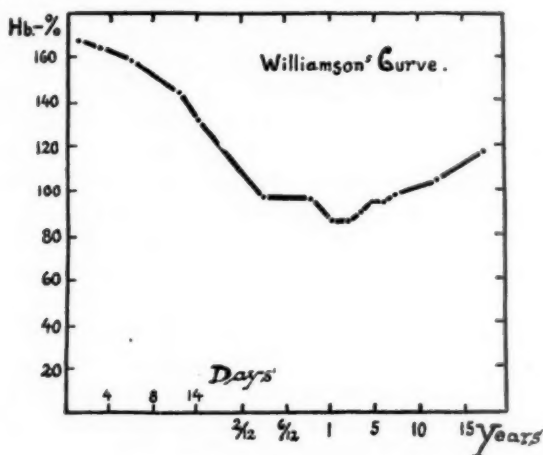


Fig. 2.

As will be seen from the curve the greatest fall in the Hb. % occurs in the first 2 months of life, the minimum being about reached as early as the 3rd. and 5th. months. The lowest value was found, however, between 1—2 years, after which the Hb. slowly rose to the normal (16,25 gm. Hb. = 118 % = 21,8 volumes % O) at 16—20 years of age, where it remained practically constant till the age of 50—60.

From birth till the 15th. year he found no difference between the two sexes.

B. V. APPLETON¹ (1918) examined 103 children under 2 years of age, of whom 55 ranged from a fortnight to 2 years.

¹ APPLETON, V. B., JI. Biol. Chem. 1918, 33, No. 2.

The material consisted solely of healthy children. The blood was taken from the great toe and was investigated by PALMER's¹ method. The result will be seen in Table 8.

In comparison with WILLIAMSON's figures these are decidedly low, but the difference decreases, the older the children.

Table 8.

Age	Case	Mean	Maximum	Minimum
1 day	12	164	192	141
2-3 days	14	146	170	122
4-8 "	14	135	157	122
9-13 "	8	137	174	114
2-8 weeks	16	102	143	81
3-5 months	10	88	103	75
6-11 "	17	87	111	77
11-24 "	12	85	94	60
Total	55(103)			

The figures express the Hb. as percentages (Haldane). Possibly they should be increased a little (c. f. VAN SLYKE and STADIE, loc. cit.).

According to FELDMAN² (1920), who relies on the statements of several authors, the Hb. attains its minimum (55 %) in the course of the first 3 weeks, after which it slowly rises to 70 % at the age of 6 months where it remains for the first few years, and reaches the adult figure as early as the 6th. year. Reference to a standard is lacking here.

In France HALLEZ³ (1919) records, as the figures show, remarkably low values, but here again we are not in a po-

¹ PALMER, W. W., JI. Biol. Chem. 1918, 33, 119. A carbonic oxide method; the apparatus was standardised by van Slyke's method.

² FELDMAN, WM. M., The Principles of Antenatal and Postnatal Child Physiology. London 1920.

³ HALLEZ, G. L., Le sang et les organes hématopoiétiques dans le premier âge. Nourrison, 1919, No. 2, p. 102.

sition to estimate their value since the method by which the Hb. is estimated in grams, is not recorded.

	Calculated by the author
At birth	15—16 gm. = 109—116 %
At the end of 2nd. week	14 » = 101 %
From the end of 3rd. week till 2nd. year	8—9 » = 58—65 %
At puberty	13 » = 94 %
In adult life	14 » = 101 %

In the *German* literature, as far as I have been able to ascertain, there has been no big work on this subject, and I will therefore confine myself to citing the figures from the larger textbooks.

FINKELSTEIN¹, according to the different authors, gives the value between 60—80 %, but at the same time, as mentioned above, he points out the difficulty of setting up normal values so long as such different methods of investigation are employed, and so long as it is not universally stated what apparatus and what standard has been used. M. VON PFAUNDLER, in FEER's² textbook (1920) gives values between 60 and 80 %. SALGE³ (1920), 79—80 %. ESSER-STURSBURG⁴ (1921) gives the following figures: new-born, 17 gm. Hb. (130—140 %); small children, 9,8 gm. Hb. (65 %); older children, 6—10 years, 12,1 gm. (65—70 %). »Adults, 14 gm. = 100 % (*Haematometer Sahli*). How the authors arrive at the percentage given in parenthesis, is not clear from the text, because on converting the given amount of Hb. in grams to Hb. percentage (100 % = 13,8 Hb.), we obtain 17 gm. = 123 %; 9,8 gm. = 71 %; and 12,1 gm. = 88 %, which are quite different values from those given.

¹ FINKELSTEIN, H., loc. cit.

² FEER, E., Lehrbuch der Kinderheilkunde, 1920.

³ SALGE, B., Kinderheilkunde, 1920.

⁴ ESSER-STURSBURG, Blut und blutbildende Organe. Handbuch der allgm. Pathol. u. der path. Anatomie des Kindesalters, 1921, Bd. 2.

In Denmark ØRUM¹, 1915, investigated 61 non-anaemic children by TALLQUIST's method and mean values of about 80% at ages of a month to 6 years were obtained. MONRAD² gives values between 70—80 % throughout the greater part of childhood after a sharp fall in the first weeks of life from 100—130 % at birth, when the normal value for adults is put at 100 (estimated by Sahli's or Tallquist's methods).

As we see there are really only 2 investigations in recent years carried out on an extensive and carefully chosen material and with modern apparatus the standard of which is stated, — namely those of WILLIAMSON and APPLETON. And it is with these works that I shall compare my own results.

Author's Experiments.

I have examined altogether 85 healthy children (37 boys and 48 girls) at ages of from a fortnight to 2 years, of whom 74 were under 1 year, 27 being under 8 weeks. Eleven were from 1—2 years. Of the first-year children only 28 were breast-fed. As will be seen from Table 9 and the curve, a rapid but even fall takes place, as expected, in the first 8 weeks and a minimum is reached in the 2nd. or 3rd. month, after which the curve continues fairly constant at the same level for the first year. In the second year there is a small rise in my curve. No difference in the Hb. values in the two sexes, nor between artificially fed and breast-fed children, is present in my series of cases. As regards distribution it is, as would be expected, greatest in the first few weeks of life, but both for these and for the rather older children it is somewhat less than other authors have found, to which I largely ascribe the elimination of the errors involved by defective technique in making the incision.

Compared with WILLIAMSON's and APPLETON's curves we find in all three, *the rapid fall in the first 8 weeks and the*

¹ ØRUM, H. P., Bibliothek for Læger, Bd 19, 1915.

² MONRAD, S., Pædiatriske Forelesninger og Studier, 1915.

Table 9.

Age	Cases	Gm.Hb.	Vol.% O	Hb. %	Maximum	Minimum
2-3 weeks	6	17,0	22,8	123	133	108
3-4 "	4	15,7	21,1	114	127	110
4-5 "	6	14,4	19,3	104	117	87
5-6 "	3	13,7	18,3	99	122	77
6-7 "	4	12,7	17,0	92	99	85
7-8 "	4	12,0	16,1	87	97	77
2-3 months . . .	6	10,9	14,6	79	86	75
3-6 "	19	11,5	15,4	83	88	70
6-9 "	16	11,2	15,0	81	87	70
9-12 "	6	11,0	14,8	80	84	74
1-2 years	11	11,6	15,5	84	94	72
Total	85					

even plateau during the first year. There is a small difference in the second year, in that my curve displays an upward tendency when the first year is passed while the two other author's curves only reach their minimum between the first and second years. This difference, however, is so trifling that a larger number of cases would undoubtedly obliterate it. But the absolute Hb. value in my experiments is lower than that of the two American authors. Quite apart from the fact that the employment of a different kind of case and of a different method of standardisation has an effect upon this value, it is possible that we must also take into account the fact that children of three different nationalities are concerned.

That *national peculiarities* possibly play a rôle is suggested by two series of investigations carried out by SCHIFF¹ on new-born infants, partly in Budapest and partly in Prague (see

¹ SCHIFF, E., Jahrb. f. Kinderheilk, 1901, S. 1, S. 172.

Table 10). As he himself performed both series of experiments with the same apparatus the differences seem too large to be due to technical errors alone. Furthermore I will draw attention to the striking similarity between my figures and those

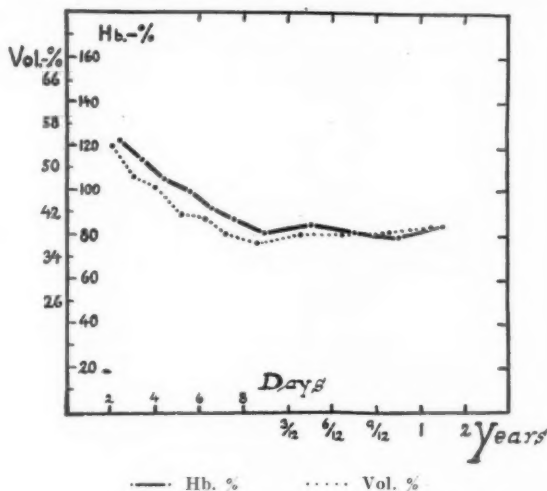


Fig. 3. Author's Curve of Hb. % and Cell-Volume %.

of MONRAD and ØRUM, — also relating to Danish material. Even if we cannot draw final conclusions from these few results they warrant further investigation with this special object in view.

3.

The Cell Volume of the Blood in Small Children.

Up to the present only a few rather incomplete investigations into the cell volume of the blood in small healthy children, have been made. On perusing the literature on this subject I have only succeeded in finding detailed information

Table 10.

Age	Prague	Budapest	Difference
1 day	104,6	144,0	39,4
2 days	104,2	135,0	30,8
3 "	100,1	135,0	34,9
4 "	96,5	130,2	33,7
5 "	94,0	132,3	38,3
6 "	94,5	127,8	33,3
7 "	93,5	120,8	27,3
8 "	97,7	118,1	20,4
9 "	96,3	118,0	21,7
10 "	96,0	119,6	23,6
Number of cases	88	132	

in the papers of two authors. SCHLOSS¹ (centrifugal method) gives the figure between 34,0 and 40,0 from the 5th. week to the 12th. month. As will be seen from Table 11, his material is rather limited; thus out of 30 cases there are only 5 that are a few months old. The determinations were made by a method described by GETTLER and BAKER² in which the oxalated blood is centrifuged in a special tube. The time allowed was only 5 minutes. The speed was 2500 revolutions per minute. BÖNNIGER³ (centrifugal method) gives figures in children which correspond with those found in adult women. In small children, however, the figures he finds are rather lower (see later).

With regard to cell volume determinations in healthy adults, numerous investigations have been carried out in later years with the centrifugal method. The results of different

¹ SCHLOSS, O. M., Intestinal Intoxication in Infants. American JI. of Dis. of Children, 1918, Vol. 15, No. 3.

² GETTLER and BAKER, JI. Biol. Chem. 1916, 25, 211.

³ BÖNNIGER, M., Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 87, 1919.

authors are fairly similar, the values in normal adults fluctuating around 43 %. BIE and MÖLLER¹ (centrifugal method) thus found a mean of 42,6 in 10 men and 10 women (46,4 and 38,7 respectively). H. C. GRAM² (centrifugal method) found 44,5 as the mean in 25 men and 25 women. In a still unpublished investigation of NORGAARD and GRAM carried out with very careful technique (centrifugal method with hirudin-blood) they obtained 43,43 % as the mean in 10 men and 10 women (46,34

Table 11.

Age	Number	Volume %
1 1/4 months	1	35,2
1 1/2 "	1	34,8
1 3/4 "	1	38,9
2—3 months	2	40,0
3—6 "	12	34,0
6—9 "	7	35,1
9—12 "	6	34,6
Total	30	

and 40,53). BÖNNIGER³ (centrifugal method) examined 60 men and 60 women and found 44,7 and 41,0 respectively, giving a mean of 42,9. CSAKI⁴ (centrifugal method) gives 43,0 (45,0 and 41,0 respectively). REICH⁵ (combined refractometric and viscosimetric methods) found 41 % as the normal in adults, but as among his 15 so-called normal cases 9 alone were in the later stages of syphilis, his results must certainly be regarded as too low. I shall therefore assume 43,0 % to be the normal cell volume in healthy adults.

¹ BIE and MÖLLER, loc. cit.

² GRAM, H. C., Thesis, 1921.

³ BÖNNIGER, loc. cit.

⁴ CSAKI, L., Zeitschr. f. Klin. Med., Bd. 93, 1922.

⁵ REICH, F., " " " " " " 90, 5 und 6, 1921.

The Determination of the Relation between Cell Volume and Haemoglobin, the So-Called Hv.

What interests us, however, is not so much the absolute cell volume itself as the relation between it and the Hb. percentage, which indicates the relation of the Hb. of the blood corpuscles to their volume, just as the index (F. I.) gives its relation to their number. I will refer to this relation by the symbol *Hv*.

Hv. in healthy small children, unlike what we find in healthy adults, is not a comparatively constant value but varies according to the child's age and is most simply expressed therefore as a quotient: $Hv. = \frac{Hb. \% (Haldane)}{Volume \% Cells}$. Taking 43.0 % as the normal cell volume in healthy adults, *Hv*. in their case, is 2.40, calculated according to BIE and MÖLLER (loc. cit.) who used the blood gas pump for standardising the Hb., as I did. NORGAARD and GRAM recently found 2.34 as the mean in 10 healthy men and 10 healthy women.

Own Experiments on Cell Volume and Hv. in the Healthy Small Child give the Values Below. (See Table 12 and the curve on page 31).

Considering first the cell volume curve, it will be seen to take roughly the same course as the Hb. curve, that is to say, a sharp fall in the first 8 weeks of life, passing the level for healthy adults about the 4th. week, and reaching its minimum in 2—3 months. But whereas the Hb. curve keeps level in the first year and only rises from the 1st. to the 2nd. year, the cell volume curve steadily rises after the minimum is reached in the 2nd.—3rd. month. A point also worth noting, and one which was only to be excepted in view of our knowledge of the number of blood corpuscles in children, is that the cell volume percentage, in contrast to the Hb. percentage, is only a little below the value for healthy adults throughout the greater part of early childhood, in fact it even agrees with the value given by BIE and MÖLLER for normal women (c. f. also BÖNNIGER loc. cit.). Both these deviations in the courses of the

Table 12.

Age	Cases	Cell Volume (%)	Maximum	Minimum
2—3 weeks	6	54,8	58,6	50,4
3—4 "	4	49,0	53,1	45,6
4—5 "	6	46,6	51,9	40,7
5—6 "	3	41,8	49,2	35,3
6—7 "	4	41,4	45,0	38,4
7—8 "	4	37,9	42,8	32,7
2—3 months	6	35,7	40,4	31,6
3—6 "	19	37,9	42,0	32,1
6—9 "	16	38,1	40,6	33,0
9—12 "	6	38,3	40,6	37,1
1—2 years	11	38,8	41,3	34,7
Total	85			

two curves are clearly reflected, as we shall immediately see, in the magnitude of Hv. in the various age-classes. The distribution of the cell volume values is not wide even in the first weeks of life, and after the first 6 months they are confined within fairly narrow limits.

The values of Hv. (see Table 13) for the first 8 weeks lie close to those found in normal adults, but they are rather lower. From the 2nd. month the value falls steadily to a minimum in the 9th.—12th. month (2,09), which was also to be expected, a priori, from the courses of the two curves. As the number and size of the red blood corpuscles in healthy children correspond on the whole to what is found in healthy adults (the number of blood corpuscles at all events agrees with the number in women), my investigations support the conception that in the age-class of the small child we have to deal with a »physiological chlorosis», which is only what we should have expected since the ordinary index (F.I.) in children is usually stated to

be less than unity¹, but it is here illustrated particularly well. Concerning the degree of the chlorosis in the different age-classes of small children, no precise information, as far as I am aware, has up to the present been forthcoming, and it goes without saying that it is important to know this in order to be able to interpret the results of a blood examination in a given pathological case.

Table 13.

Age	Cases	Hv.	Maximum	Minimum
2-3 weeks	6	2,24	2,30	2,15
3-4 "	4	2,33	2,39	2,25
4-5 "	6	2,23	2,46	1,98
5-6 "	3	2,37	2,48	2,18
6-7 "	4	2,22	2,27	2,15
7-8 "	4	2,29	2,38	2,25
2-3 months	6	2,21	2,37	2,13
3-6 "	19	2,17	2,34	1,93
6-9 "	16	2,11	2,25	1,86
9-12 "	6	2,09	2,21	1,96
1-2 years	11	2,15	2,30	2,02
Total	85			

That the »chlorosis» attains its maximum about the 9th. month harmonises well with BUNGE's theory of the congenital iron depôt. By experiments on rabbits, dogs, and cats he proves that the relative iron content of the organism is least at the time when the animals pass from the milk nourishment they receive from the mother, which is poor in iron, to food which is richer in iron; and this in the case of man is just about the 9th. month. As the cell volume of the blood, as

¹ ESSER-STURSBURG, loc. cit.

already shown, reaches its approximate minimum value at a very early age, while the other determining factor for Hv., the Hb. percentage, only slowly rises to the normal during the period of growth (see WILLIAMSON'S curve), it is clear that the *physiological chlorosis of the small child only terminates about the age of puberty.*

I must, however, point out that by chlorosis I mean anaemia with a low Hv. value. In this definition I am to a certain extent at one with BÖNNIGER¹, for it seems to me more reasonable to correlate the Hb. value of the blood corpuscles with their volume rather than with their number.

If we know the normal Hv. value for each age, we can, with the proviso that the child is not suffering from any blood disease, diagnose a drying up of the blood from an increase in the Hv. value. An example will make this clear.

If we have a sample of blood containing 40 % blood corpuscles, 60 % plasma, and 80 % Hb., then $Hv. = 2,00$; if the blood is dried up 20 %, its volume is reduced to 84,2 c.c. Then the cell volume = 41,8 %, Hb. = 95 %, and $Hv. = 2,27$. As the figures show, a drying up of the blood is indicated by a greater percentage rise in the Hb. than in the cell volume, viz. a rise from 80 to 95 % Hb. against only 40,0 to 41,8 % cell volume. And finally, what is considerably more interesting, *we have in the magnitude of Hv. a measure of the degree of drying up when we know the normal Hv. for the different ages.*

In a later article I will enter more deeply into this question, and by comparing the normal values found in the present work for Hb., cell volume and Hv., elucidate the conditions in the various commonly occurring diseases of early childhood.

¹ BÖNNIGER, M., Zeitschr. f. Klin. Med., Bd. 87, 1919.

Résumé.

1. On perusing the literature a considerable lack of agreement in the values given for the Hb. in small healthy children is found.

2. The divergencies are partly due to technical errors, and partly to physiological errors. National characteristics also seem to play a rôle.

3. In the author's own investigations a physiological lability of the small child's capillary system is demonstrated. Incision with a sharp instrument, where the mechanical irritation of the capillaries is at a minimum, gives relatively low Hb. values, while incision with a blunter instrument causing greater irritation gives relatively high values. The explanation of this is that a contraction of the vessels takes place, the degree of which is regulated by the strength of the irritamentum, which affects the number of red corpuscles, — and this finds an excellent analogy in KROGH's experiments on frogs.

4. From this it follows that, when dealing with small children, a sharp instrument (cataract knife) must be used in all cases where the blood is taken from the ear and that the incision or puncture should preferably be deep, otherwise quite inconsistent results will be obtained.

5. It does not seem to be of any importance which drop of blood is used for the Hb. determination after the incision is made.

6. The examination of 85 healthy children, from a fortnight to 2 years old, showed a rapid fall in the Hb. curve from birth, reaching a minimum about the 2nd. or 3rd. month, irrespective of sex. The curve then remained level for the first year at about 80 % (100 % Hb. = 18,5 volumes % oxygen) and only rose again during the 2nd. year.

7. The cell volume of the blood in healthy small children, except in the first few months of life, is about the same as that of healthy adult women.

8. The relation between the Hb. percentage and the cell volume is denoted by the term Hv. This value signifies the relation between the Hb. of the blood corpuscles and their volume, just as the ordinary index (F. I.) signifies the relation between the Hb. and their number. The small child's physiological chlorosis is demonstrated by means of the Hv. value.

9. An increase in Hv. above the physiological limit can be explained by a drying up of the blood.

A CONTRIBUTION FROM THE CHILDREN'S DEPARTEMENT OF THE
STATE HOSPITAL, COPENHAGEN. (CHIEF PHYSICIAN:
PROF. C. E. BLOCH.)

II.

Investigations on the Haemoglobin and Cell Volume in Certain Pathological Conditions in the Small Child.¹

By

PAUL DRUCKER.

In the previous article I have given an account of the normal values for the Hb. and blood cell volume of healthy children at different ages for the first 2 years of life (see table 1), and the relation between them, — the so-called *Hv.*, — which stands for the relation of the Hb. of the blood corpuscles to their volume, just as the index F.I. stands for the relation of the Hb. to their number. In connection with the investigations published in the article referred to, I made altogether 117 tests in the course of 3 1/2 months in diseased children. The number of cases in the various disease groups is, as will be seen from the tables, rather limited, but it was not the intention in that investigation to deal minutely with the different diseases, but merely, in view of possible investigations later on, to get some information about the diseases in which large deviations from the normal were to be found.

The *material* consisted of 117 children of ages varying from a fortnight to two years, chiefly from the Children's Department of the State Hospital. I had the opportunity of investigating a few in Dronning Louise's Children's Hospital and in the Children's Home in Helgesen's Street. The *tech-*

¹ Delivered as a lecture in a rather different form in the Danish Paediatric Society, Dec. 1922.

nique throughout is the same as that previously described. The blood samples were taken in the morning 3 hours after the last meal, from the heel with a sharp knife, the leg being held horizontally, and in the case of children who were not being suckled, on a fasting stomach. The *haemoglobin* was estimated with an Autenrieth-Königsberger colorimeter (100 % = 18.5 volumes % O). The cell volume was determined by the centrifugal method (with the addition of isotonic citrate solution).

The tables below are given quite shortly with a few explanatory remarks for each disease group. Some of the children appear in more than one of the tables, under different diagnoses.

Table 1.

Hb. %, Cell Volume % and Hv. in Healthy Children.

Age	Cases	Gm. Hb.	Volume % O.	Hb. %	Cell Volume %	Hv.
2-3 weeks	6	17.0	22.8	123	54.8	2.24
3-4 "	4	15.7	21.1	114	49.0	2.33
4-5 "	6	14.4	19.3	104	46.6	2.23
5-6 "	3	13.7	18.3	99	41.8	2.37
6-7 "	4	12.7	17.0	92	41.4	2.22
7-8 "	4	12.0	16.1	87	37.9	2.29
2-3 months . . .	6	10.9	14.6	79	35.7	2.21
3-6 "	19	11.5	15.4	83	37.9	2.17
6-9 "	16	11.2	15.0	81	38.1	2.11
9-12 "	6	11.0	14.8	80	38.3	2.09
1-2 years	11	11.6	15.5	84	38.8	2.15
Total	85					

As I showed in the previous article it is possible, on the understanding that the child is not suffering from a blood disease, to diagnose a drying up of the blood from an increase in the Hv. value, which in all probability must be explained by an increase in the osmotic pressure. Thus if we imagine that the serum while losing water yields up so much salt that

the osmotic pressure is maintained constant, the blood corpuscles will preserve their size and the Hv. value will remain unaltered. Not until the salt concentration rises, and with it the osmotic pressure, will the blood corpuscles shrink, with the yielding up of water to the serum, and an increase in the value of Hv. takes place.

I find a high Hv. value in the alimentary intoxications, in congenital pyloric stenosis, and in the chronic dyspepsias. This means that in these diseases there is an increase in the osmotic pressure with a drying up of the blood. This is either due to an increased excretion of water (diarrhoea) or a diminished absorption (regurgitation or vomiting).

That the small child, in contrast to the older child or adult, is only partly able to control its osmotic pressure, especially when suffering from an acute digestive disease has already been shown by SALGE¹ by means of simultaneous determinations of the depression of the freezing point, the electric conductivity, and the protein content of the serum. That there are likewise changes in the osmotic pressure is, however, as far as I know, but little recognised.

Acute Toxic Gastro-enteritis.

(Intestinal Intoxication.)

In common with all other authors (REISS², ROMINGER³, LUST⁴, MARRIOTT⁵ and others) I can detect signs of drying up in the *intestinal intoxications* by an increase in the value of Hv. That the cell volume apparently is not increased, whereas the Hb. shows a relatively high value, depends upon the fact that the drying up of the blood expresses itself in a far greater rise (about 3 times as much) in the Hb. % than in the cell volume %.

¹ SALGE, B. Zeitschr. f. Kinderheilk. Bd. 2, 1911.

² REISS, E. Jahrbuch f. Kinderheilk. Bd. 70, 1909.

³ ROMINGER, E. Zeitschrift f. Kinderheilk. Bd. 26, 1920.

⁴ LUST, F. Jahrbuch f. Kinderheilk. Bd. 73, 1911.

⁵ MARRIOTT, W. MCKIM. Am. Jl. Dis. Child. Vol. 20, 1920.

No.	Age	Hb.	Volume %	Hv.	Vomiting
192	1—2 months . . .	104	45,2	2,30	none
6	3—6 " . . .	94	37,8	2,49	frequent
193	— — . . .	78	36,0	2,17	some
22	— — . . .	96	37,1	2,59	frequent

No. 192. Ill a week before admission with vomiting and diarrhoea. On admission 22. VIII. there was acute intestinal intoxication. Motions thin, slimy, not foul-smelling. Skin dry, fontanelle depressed. No vomiting. Treatment. 01 Ricini gm. 5 and sterile water without sugar. Hofmann's drops and salt solution 80 c.c. subcutaneously were also given. On 23. VIII.: condition practically unchanged. The blood sample was taken (15 hours after the child had received the salt solution subcutaneously). Hv. = 2,30.

No. 6. Ill 4 days prior to admission with vomiting and diarrhoea. On admission there was acute intestinal intoxication, with dry skin and depressed fontanelle. The blood was taken just before treatment. Hv. = 2,49.

No. 193. Ill for 4 days with vomiting and diarrhoea. On admission there was acute intestinal intoxication with dry skin and sunken fontanelle. 23. VIII.: In the last 24 hours received 01. Ricini gm. 5, sterile water; Hofmann's drops and salt solution 100 c.c. subcutaneously; had 4 thin, slimy, greenish and foul-smelling stools. Otherwise condition practically unchanged. Has taken plenty to drink. Shortly before the blood sample was taken the child received 100 c.c. subcutaneously which is without doubt the reason of the remarkably low Hv. value (2,17).

No. 22. Fell ill 3 days before admission with blood in the stools and vomiting. On admission the 9. V. there was acute intestinal intoxication. In spite of the usual treatment the intoxication continued as well as the haemorrhage and vomiting. 11. V.: Skin very dry. Fontanelle depressed. No diuresis in the last 24 hours. Convulsions occurred. Died 5 hours after the blood was taken. Hv. = 2,59.

Chronic Dyspepsia.

(See Table 2.)

In children with *chronic dyspepsia*, that is to say children who thrive badly or not at all and have regurgitation or vomiting and more or less frequent, loose, slimy, or inhomogeneous motions, I have also found, by means of the Hv. value, an indication of drying up, in other words an increase in the osmotic pressure, while most other authors who used the ordinary methods (refractometric method, estimation of the dried material, determination of the viscosity) could not detect any signs of drying up in these children, as the values for the dried material or protein content of the serum were about normal (LUST)¹ or lower (LEDERER)², (MARRIOTT)³, (UTHEIM)⁴ and others.

The explanation of these seemingly contradictory facts must undoubtedly be that these children, like those suffering from 'atrophy' (UTHEIM)⁴, 'normally' have a considerably lower protein content in their serum than other children of the same age. Take for example a child of 6 months with such a diminution of proteins in its blood, say, with a serum protein of 5 %, who incurs a drying up of the water content of the serum of 25 %, there is then a rise in the protein concentration to 6,6 %, which corresponds roughly to the normal in healthy children of that age. *It is therefore quite erroneous, as previous authors have done, to conclude there is no drying up of the blood when the protein or dried substance of the serum is normal.*

If this conception is correct it signifies that children suffering from chronic dyspepsia 'normally' possess blood deficient in proteins; if dyspeptic symptoms are grafted on this condition, that is to say loss of water, a true drying up of the blood ensues, as in the intestinal intoxications, and therefore an increase in

¹ LUST, F. Loc. cit.

² LEDERER. Zeitschr. f. Kinderheilk. 10. 1914.

³ MARRIOTT W. McKim. Am Jl. Dis. Child. Vol. 20. 1920.

⁴ UTHEIM, K.

" " " " " " "

Table 2.

No.	Age	Hb. %	Volume %	Hv.	Motions	Vomiting	Regurgitation	Thriving	Weight	Diet
212	4-8 weeks	74	31.2	2.37	frequent, fatty inhomogeneous	None	Occasionally	no	normal	M + B
158	"	85	34.5	2.46	frequent, loose inhomogeneous	"	"	a little	1,600 gm. underweight	"
69	2-3 months	82	33.1	2.43	loose inhomogeneous	some	moderate amount	no	1,500 gm. underweight	"
36	"	73	32.7	2.32	inhomogeneous	?	"	"	normal	"
97	"	74	30.6	2.42	frequent	some	"	"	1,400 gm. underweight	"
198	"	85	37.8	2.25	frequent loose, slimy	"	much	no	0,500 gm. underweight	M + W
202	"	81	32.6	2.48	loose frequent	none	"	starting	1,300 gm. underweight	B.
28	3-6 months	73	30.7	2.38	few puttylike	"	"	"	1,600 gm. underweight	M + B
159	"	74	31.7	2.33	few inhomogeneous	"	some	no	1,200 gm. underweight	"
173	"	75	35.1	2.14	inhomogeneous	"	none	?	1,900 gm. underweight	"
164	"	81	39.1	2.07	frequent slimy loose	"	"	no	2,500 gm. underweight	M + W Milk puddings

M + B = milk and barley-water

M + W = milk and water

B = butter-milk broth.

the osmotic pressure, because, as in them, the relation between the water and the solid constituents both in serum and blood corpuscles is exerted in favour of the latter.

An increase in the value of Hv. may, of course, also be due to the formation of hyperchromatic red corpuscles, but as in these children everything points to a diminution of the blood proteins, it is improbable that the Hb. which represents three-fourths of the proteins of the blood corpuscles would be increased, and moreover the children appear to be slightly anaemic. We find, in fact, a low cell volume accompanying the high Hv. and the approximately normal Hb. %, in contrast to what was found in the alimentary intoxications. The explanation of this I thus consider to be that *these children must be somewhat anaemic as well as »dry»*.

Judging from the table, one of the principal causes of this chronic drying up seems to be the regurgitation, as a high Hv. value is specially correlated with frequent regurgitation even when the motions are not particularly numerous. The low Hv. values in Cases 173 and 164 also point in this direction. In the last case another factor is also operative, the premature birth of the child, and it is a matter of experience that these children are »chlorotic», that is to say they have a low Hv. value.

Congenital Pyloric Stenosis.

(See Table 3.)

There is still another disease in which, by virtue of its nature, we should expect evidence of drying up of the blood, namely, congenital pyloric stenosis, because the absorption of water is often very greatly diminished while the voluminous, explosive vomiting dominates the clinical condition. This proves to be correct, as the value of Hv. in all cases except those children who are beginning to get well, is high. The % is normal and also the cell volume %. Only 2 of the children, as a result of their age, have a low cell volume which is a sign that they are also anaemic.

Table 3.
Congenital Pyloric Stenosis.

No.	Age	Hb. %	Vol- ume %	Hv.	Under- weight	Vomiting and Regur- gitation	Growth	Special Remarks
237	5-6 weeks . . .	94	42.0	2.24	1,300 gm.	much	0	Salt solution per rectum 50 c.c. twice daily
30	2-3 months . . .	98	41.4	2.37	0,800 "	"	0	Salt solution subcutaneously 100 c.c. 12 hours before test
49	"	95	36.9	2.57	1,600 "	"	0	No salt solution
169	"	71	31.3	2.27	2,200 "	little	0	"
44	3-6	84	39.3	2.14	2,400 "	none	+	"
214	"	81	37.3	2.18	1,500 "	little	0	"
215	"	81	37.7	2.15	1,800 "	none	0	"
155	"	{ 78 79	{ 32.0 31.3	{ 2.44 2.55	{ 1,700 "	much	0	Blood samples taken at 2-day intervals. Salt solution was given rectally 12 hours before the first test and 48 hours before the second. Wasting beginning
27	"	78	29.5	2.65	3,200 "	little	0	The explanation of the high Hv. in spite of the little vomiting is probably that the child who displays marked wasting, is further liable to lose fluid on account of high fever, and of great retention. Died 7 days afterwards.

Anaemia.

(See tables 4 and 5.)

Under *anaemia* are roughly included all children above the age of 2 months with a Hb. % under 70, and only 3 cases below this age who showed a considerable departure from the normal. It must also be stated, as was done in my earlier article that *by chlorosis I mean an anaemia with a low Hv.*, as it seems to me more reasonable to correlate the Hb. value of the blood corpuscles with their volume rather than with their number.

I will not enter further into the pathogenesis of the small child, a question which LICHTENSTEIN¹ has thoroughly discussed in his haematological studies, but will merely record a few findings which may be of interest in this field. As in the case of all other authors' investigations there is a large contingent among my cases of prematurely born children and twins with the anaemias of early childhood, and just in LICHTENSTEIN and KUNCKEL's² work, the developed in my few cases very early, which seems to argue strongly against an alimentary origin of the anaemias in these children, but favours the view founded on BUNGE's investigations into the congenital iron depôt, that the anaemia is a functional insufficiency in the haematopoietic system (LICHTENSTEIN).

Just as LICHTENSTEIN finds an anaemia of the classical chlorosis type (low index) in prematurely born children over six months old, I find chlorosis according to the above definition by determining the Hv. value (low Hv.). In the first few months, however, I find no such »chlorosis», while LICHTENSTEIN finds classical chlorosis. If this should also prove to be correct in a larger series of investigations, namely, that in the same child we have a low index but a normal Hv., then the blood corpuscles must be smaller than normal, — in

¹ LICHTENSTEIN, A. Hämatologiska studier å för tidigt födda barn. 1917.

² KUNCKEL. Zeitschr. f. Kinderheilk. Bd. 13. 1916.

Table 4.
Born before full-term (compare table 3).

No.	Age	Hb. %	Volume %	Hv.	Weight at Birth.	Prematurely Born.	Diet	Special Remarks
112	3-4 weeks	89	34.7	2.56	1,950 gm.	?	breast	—
111	4-5 "	71	32.6	2.18	2,800 "	?	M + B	—
77	2-3 months	81	35.2	2.80	1,970 "	?	breast	Twin
238	"	60	27.7	2.17	1,850 "	6 weeks	Butter-broth × 4	"
	"						M + B × 3	"
239	"	64	30.3	2.11	2,200 "	4 "	breast	"
78	"	75	32.5	2.31	2,200 "	?	"	chronic dyspepsia (High Hv.).
28	3-6 "	73	30.7	2.38	2,300 "	4 weeks	M + B	—
38	"	56	26.7	2.10	1,750 "	6 "	M + B + milk of wet nurse	—
57	"	75	32.9	2.28	?	4 "	breast	—
199	"	76	34.9	2.18	1,900 "	6 "	M + B, Bmb.	reduced iron 0.10 gm. daily for 2½ months
216	6-9 "	56	28.8	1.94	1,750 "	6 "	ground-rice puddings	—
	"						60 %	
195	"	97	49.8	1.95	2,000 "	6 "	M + B	Congenital morbus cordis (compensatory increase in cell volume and Hb.)
225	6-9 "	67	35.9	1.91	2,500 "	5 "	Bmb. 100 % semolina puddings	Twin. dystrophy
34	9-12 "	84	41.7	2.01	2,500 "	4 "	semolina puddings	—
1	"	90	40.5	2.22	2,400 "	6 "	milk, milk puddings	see footnote
54	1-2 years	75	38.5	1.95	2,400 "	6 "	children's diet	—
186	"	69	41.3	1.87	1,000 "	8 "	"	5 kilog. underweight

Case 1 was a child who was treated with reduced iron, 0.40 gm. daily, for 3 months. Case 54 is the same child 1½ months after the treatment ceased. The fact that chlorosis developed so quickly after the therapy was discontinued could be used in support of a prophylactic, prolonged course of iron in these children borne before full-term (LICHTENSTEIN).

M + B = milk and barleywater.

Bmb. = butter-milk broth.

Table 6.
Rickets.

No.	Age	Hb. %	Vol- ume %	Hv.	Weight in gm.	Diagnosis	Special Remarks
86	5-6 months	71	33.1	2.14	5,300	Rickets sequelae	—
62	6-9 "	78	35.6	2.19	7,100	"	—
89	"	83	39.0	2.19	6,700	"	—
164	"	81	39.1	2.13	5,600	"	Motions loose, slimy, after acute gastro-enteritis. Not thriving; much under normal weight
40	"	77	37.0	2.08	7,200	Rickets	—
9	"	79	38.7	2.04	6,700	"	Twin
12	"	89	38.5	2.31	7,200	"	Rather high Hv. No dyspeptic symptoms
15	"	87	39.8	2.18	4,400	"	Very emaciated from previous atrophy after acute gastro-enteritis 6 months ago. Recently had bronchitis
162	"	73	39.3	1.86	6,200	"	Very pale. Pirquet negative. Mother died of tuberculosis
94	9-12 "	79	38.7	2.04	7,900	Rickets sequelae	—
1	"	90	40.5	2.22	6,600	Rickets	See table 4
23	"	81	37.8	2.15	7,200	"	Also suffering from Dystrophia alipogenetica and keratomalacia and pyuria
131	"	76	36.3	2.09	9,000	"	See table 4
54	1-2 years	75	38.5	1.95	7,700	Rickets sequelae	—
48	"	71	33.1	2.15	8,900	"	—
105	"	70	33.6	2.08	8,900	"	—
148	"	82	41.0	2.00	11,000	"	—
188	"	74	33.5	2.21	5,700	Rickets	Very emaciated. Many febrile periods caused by rhinopharyngitis. Has achylia
33	"	78	39.7	1.96	6,500	"	Recently had bronchopneumonia
185	"	77	40.5	1.90	7,000	"	Tubercle of pulmonary glands (Pirquet +). Double purulent otitis. Atrophy at the age of 1-6 months
186	"	69	41.3	1.67	6,200	"	5 kilog. underweight. Born 2 months before full-term. Not thriving
41	"	59	31.5	1.87	9,200	"	See table 5
180	"	89	41.8	2.13	11,000	Rickets sequelae	—

without change in diet. (Children's diet containing about 1 litre milk daily.)

Table 7.

No.	Age	Hb.	Vol- ume %	Hv.	Diagnosis	Special Remarks
197	2-3 weeks . . .	145	62.3	2.33	Acute gastro-enteritis sequelae	2 Mild case
58	7-8 " . . .	93	38.2	2.45	" " "	4 Mild case. Has loose motions and much regurgitation. (Viz. high Hv.)
29	2-3 months . . .	81	37.0	2.19	" " "	3 Severe case. Also pyuria.
186	" " " . . .	109	49.9	2.19	" " "	3 Mild case. Nb. Advanced Morbus cordis. (High value.)
154	" " " . . .	68	31.6	2.15	" " "	2 Severe case
170	3-6 " . . .	77	37.7	2.04	" " "	4 Mild case. Also pyuria
171	" " " . . .	81	35.4	2.29	" " "	7 Very severe case
217	" " " . . .	52	28.5	1.82	" dyspepsia	12 Also severe anaemia and pyoderma
32	" " " . . .	78	37.2	2.09	" " "	4 " " "
166	" " " . . .	83	37.5	2.21	" " "	1 " " "
219	6-9 " . . .	85	43.1	1.97	" gastro-enteritis	7 " " "
2	" " " . . .	97	44.3	2.19	Chronic dyspepsia	3 " " "
35	" " " . . .	67	30.5	2.19	" " "	1 Also rather anaemic
47	" " " . . .	78	34.3	2.27	" " about	4 " " "
110	9-12 " . . .	74	33.8	2.19	" " "	5 " " "
48	1-2 years . . .	71	33.1	2.15	" " "	6 Has also had rickets
234	" " " . . .	89	41.1	2.16	" " "	8 " " "

The figures after diagnosis in the acute cases refer to the number of weeks since the cessation of the acute symptoms; in the chronic cases, the number of months since the child began to thrive.

other words, *there must be a microcytosis*. Such a microcytosis in the first few months of life in these prematurely born infants supports the theory of a functional insufficiency of the haematopoietic system being the cause of the anaemia in these children, in that microcytes are to be looked upon as young immature cells. LICHTENSTEIN therefore looks upon the microcytosis, — and in fact the anisocytosis, — which he finds (smear preparations) in the first few years in his prematurely born children as such an insufficiency. At a later age he finds the blood corpuscles of normal type.

On the whole therefore there is good agreement between LICHTENSTEIN's extensive material and *my own* few cases, *only he finds classical chlorosis in the first few months while »chlorosis» of the above mentioned type could not be demonstrated, since the individual blood corpuscles have their normal content of Hb. on account of the microcytosis present. Not until the latter disappears with increasing age, giving place to blood corpuscles of normal size, does a »chlorosis» of the aforesaid type (low Hv.) develop, so much the more because these children only have a small congenital iron depôt.*

For further details the reader is referred to table 4, and in the case of the other kinds of anaemia, to Table 5.

Rickets.

Rickets often figures in the different textbooks as a predisposing factor i anaemia. Apart from a few isolated cases in which the cause was probably to be found elsewhere there is nothing in my material to indicate such a connection either in active rickets or in cases where the disease is cured (See also Table 6).

In Table 7 a number of children appear some of whom have passed through severe, and others mild attacks of acute or chronic gastro-intestinal diseases. No particular exceptions from the normal are observed.

Lastly, in Table 8 a number of diseases are recorded which could not be entered in tables of their own as they where based on too few cases.

Table 8.

No.	Age	Hb. %	Vol. %	Hv.	Diagnosis	Special Remarks
19	4-5 weeks . . .	113	46,7	2,42	Congenital debility	Weight 2,150 gm. small child in poor condition, undoubtedly born prematurely
96	5-6 " . . .	82	35,8	2,29	" "	Weight 3,400 gm.
26	2-3 months . . .	81	39,8	2,16	Congenital morbus cordis	Weight 3,500 gm. somewhat dystrophic
83	3-6 " . . .	77	39,7	1,94	Dystrophy	1,800 gm. underweight. W.R. negative. Had ferrum reductum 0,20 gm. daily for the last month
80	" " . . .	79	34,7	2,28	Dystrophy sequelae	1,500 gm. underweight. W.R. negative. Has also had bronchitis frequently
206	" " . . .	71	33,2	2,14	Coli pyuria	—
75	" " . . .	86	37,5	2,29	Diatesis exudativa (CZERNY)	—
136	6-9 " . . .	78	38,2	2,05	Otitis media	—
163	" " . . .	81	39,5	2,05	Hemihypertrophy	—
65	" " . . .	78	37,1	2,10	Atrophy	3,200 gm. underweight. Always badly nourished
51	" " . . .	73	38,3	1,91	"	2,400 gm. underweight. Now thriving
61	" " . . .	83	36,5	2,27	"	1,500 gm. underweight. Good progress in the last 2 months
10	9-12 " . . .	74	36,3	2,02	Pneumonia, lower lobe	Thriving well
165	" " . . .	86	40,1	2,14	Coli pyuria	—
108	1-2 years . . .	75	36,2	2,07	Dystrophy sequelae	1,000 gm. underweight. Great progress in the last 6 months. Mother has

165	1-2 years	86	40.1	2.14	Coli pyuria	Thriving well
106		75	36.2	2.07	Dyscrasy sequelae	1,000 gm. underweight. Good progress in the last 6 months. Mother has syphilis
129	"	89	39.5	2.25	" Diatesis exsudativa (CZERNY)	1,000 gm. underweight. Progress in the last 9-12 months. Imbecile in type. Had 0.20 gm. ferrum reductum daily for last 2½ months
4	"	81	36.5	2.22	Tubercular adenitis of neck. Tubercular osteitis. Pyuria	—
8	"	101	41.8	2.42	Imbecility	Remarkably high value equivalent to that found in adults. In another series of tests I also found remarkably high values in 5 imbecile children from 2-7 years old
13	"	87	37.3	2.33	Icterus gravis	Died 1 month later. Diagnosis at the autopsy: Chronic hepatitis and stenosis of common bile duct
133	"	78	36.4	2.14	Malformation	—
141	"	77	37.2	2.07	Bronchopneumonia sequelae. Angina sequelae	Illness 4 months ago
3	"	93	42.6	2.18	Tuberculosis of root of lung and intestine	—
7	"	74	36.6	2.02	Miliary tuberculosis	—
139	"	81	40.2	2.01	Pyuria sequelae	No pyuria for the last 9 months. 2 kilog. underweight
91	"	82	40.5	2.03	Convulsions	Epilepsy starting(?)

Résumé.

1. An increase in Hv. above the physiological limit can be explained by a drying up of the blood which in all probability is an indication of an augmentation of the osmotic pressure of the plasma.

2. Drying up of the blood (increase in the osmotic pressure) I find not only in acute toxic gastro-enteritis but also in congenital pyloric stenosis, and what is more important, also in children suffering from chronic dyspepsia as this does not accord with the results of earlier authours who directly estimated the serum proteins or the dessicated substance.

3. In the first months of life I find no anaemia of the chlorosis type (low Hv.) in prematurely born children, while LICHTENSTEIN finds classical chlorosis (low F. I.). If it should be confirmed in a large series of investigations that in the same child we find a low F. I. but a normal Hv. then the blood corpuscles must be smaller than normal, in other words there must be a microcytosis in the first months of life.

4. In children with active rickets, or who have had the disease in the past, and in children who have suffered from severe or mild, acute or chronic alimentary diseases, practically no sign of anaemia is to be found among my cases.

In conclusion I wish to express my indebtedness to my chief, Prof. C. E. BLOCH for the excellent facilities granted me during the progress of my work in the Children's Department of the State Hospital. I am also grateful to Prof. S. MONRAD for the opportunity given me of examining the patients at Dronning Louise's Children's Hospital, as well as to Dr. E. J. WARBURG for his kindness of always being to my disposal with technical and literary hints.

Das Spasmophilieherz.¹

Von

Priv. Doz. Dr. ER. SCHIFF.

Assistent der Klinik.

Todesfälle bei spasmophilen Kindern gehören nicht zu den Seltenheiten. Man führt sie seit IBRAHIM auf eine Herztetanie zurück. Es handelt sich aber bei dem Begriff der Herztetanie eigentlich mehr um ein theoretisches Postulat, und nicht um eine durch objektive Befunde sichergestellte Tatsache.

Abnorme Erscheinungen von seiten des Herzens bei der Tetanie sind in der Literatur nur ganz vereinzelt verzeichnet. Bei erwachsenen Tetanikern berichtet FALTA, dass Störungen der Herzaktion recht häufig sind. Er fand mit KAHN im acuten Stadium der Tetanie verstärkte Herzaktion, laute Herztöne an der Spitze und hier und da eine Akzentuation des zweiten Pulmonaltones, ferner Tachykardie und oft Klagen über Herzklopfen. Die Aufmerksamkeit in neuerer Zeit auf diese Frage gelenkt zu haben, ist das Verdienst IBRAHIM's, der den Begriff der Herztetanie aufgestellt hat. FINKELSTEIN berichtet von einer hochgradigen Tachypnoe bei einem spasmophilen Kinde, und J. SCHWENKE sah bei einem an Laryngospasmen und eklamptischen Anfällen leidenden Kinde anfallsweise auftretende verstärkte Herzstätigkeit. Das klinische Bild erinnerte an die paroxysmale Tachykardie. Die Anfälle gingen mit einem über allen Ostien hörbaren systolischen Geräusch, Dyspnoe, Cyanose, Erbrechen und Meteorismus einher. Während meiner eigenen Untersuchungen über das Verhalten des Herzens bei

¹ Vortrag gehalten im Verein für innere Medizin u. Kinderheilkunde zu Berlin am 11. Juni 1923.

der Spasmophilie erschien vor kurzem die Arbeit von REYHER. In dieser finden wir schon nähere Angaben über das Herz bei der Spasmophilie.

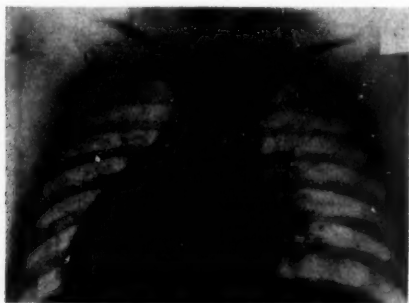


Fig. 1. Röntgenbild.

M. D. u. H.

Ich bin schon seit längerer Zeit bemüht, für die Frage der Herztetanie eine objektive Grundlage zu finden. Ich be-

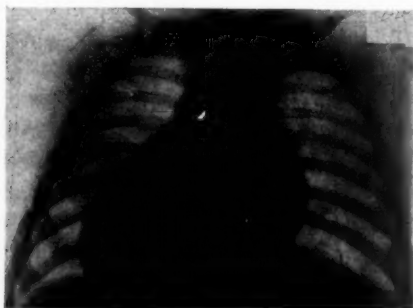


Fig. 2. Röntgenbild.¹

diente mich zu diesem Zweck vornehmlich röntgenologischer

¹ Bilder u. Elektrokardiogramme stammen von Kindern im 7.—8. Lebensmonate, die an der eklampischen bzw. laryngospastischen Form der Spasmophilie erkrankt waren.

sowie elektrokardiographischer Untersuchungen. Ich fand, — in Übereinstimmung mit REYHER —, dass bei der Spasmophilie häufig eine auffallende Vergrösserung des Herzens im Röntgenbilde festzustellen ist. Wenn wir, wie das REYHER getan hat, die Herzgrösse nach dem Verfahren von ALTSTÄDT bestimmen, in der Weise, dass wir den Quotienten aus dem Transversaldurchmesser der Lungen und des Herzens berechnen, so lässt sich die Herzvergrösserung auch zahlenmässig feststellen.

Ich möchte Ihnen die Mitteilung solcher Zahlenangaben ersparen und lieber einige Röntgenogramme demonstrieren. Sie werden Ihnen das eben gesagte genügend veranschaulichen.

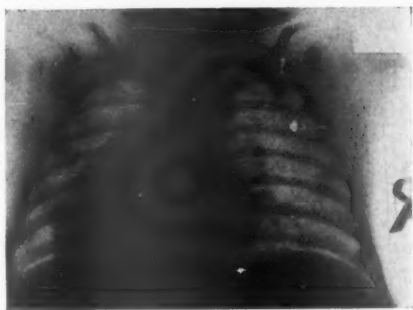


Fig. 3. Röntgenbild.

Bevor ich auf die Erläuterung dieser Befunde eingehe, möchte ich Ihnen noch die Elektrokardiogramme dieser Kinder zeigen. Sie werden sehen, dass die Veränderungen des Herzens nicht nur im Röntgenbild sondern auch am Elektrokardiogramm zutage treten.

Wir finden eine auffallend grosse Finalschwankung neben einer relativ niedrigen J(R)-Zacke. Ich möchte gleich bemerken, dass ich bei Durchsicht der einschlägigen Literatur eine Mitteilung von MORGENSTERN gefunden habe, in der bereits das Auftreten der steilen Finalschwankung im Elektrokardiogramm des spasmophilen Kindes erwähnt ist. Weitere Besonderheiten am Elektrokardiogramm habe ich bisher nicht beobachtet.

Insbesondere habe ich nie Überleitungsstörungen gesehen, auch nicht bei einem Kinde, bei welchem das Elektrokardiogramm im acuten mit Carpopedalspasmen einhergehenden Anfall aufgenommen werden konnte.

Es war nun zu entscheiden, ob diese Veränderungen tatsächlich mit der Tetanie zusammenhängen. Um dieser Frage näher zu treten, habe ich bei zwei jungen 6 Wochen alten

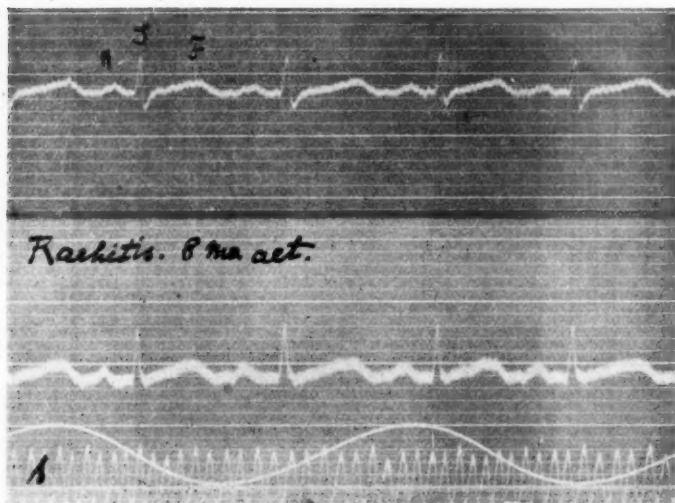


Fig. 4. Elektrokardiogramm.

Hunden vor und nach dem Auftreten der operativen Tetanie Röntgenogramme und Elektrokardiogramme anfertigen lassen.¹

Sie sehen, dass auch beim Hund mit dem Auftreten der tetanischen Erscheinungen sowohl im Röntgenbild wie auch im Elektrokardiogramm dieselben Veränderungen zutage treten wie beim spasmophilen Kinde. Das Herz wird grösser, im Elektrokardiogramm erscheint die auffallend hohe Finalschwankung und die relativ niedrige Initialzacke. Es sei gleich her-

¹ Für die Ausführung der Operationen bin ich Herrn Prof. BICKEL zu Dank verpflichtet.

vorgehoben, dass der operative Eingriff mit den erwähnten Veränderungen nichts zu tun hat. Die Herzvergrößerung und die steile Finaleschwankung stellen sich nur dann ein, wenn bereits die Übererregbarkeit beim Tier aufgetreten ist. In

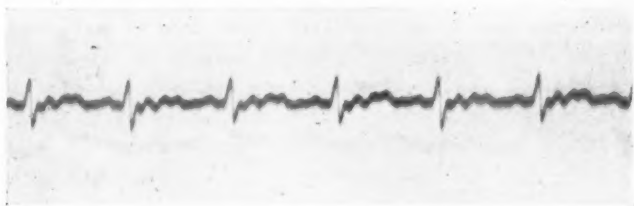


Fig. 5. Elektrokardiogramm. Barlow. 12 Monate alt.

den ersten, anfallsfreien Tagen bleiben Herzgrösse und Elektrokardiogramm normal, wie vor der Operation.

Kurz zusammenfassend ist also zu sagen, dass das Spasmophileherz 1) durch seine Grösse, 2) durch die auffallend hohe Finaleschwankung charakterisiert ist.

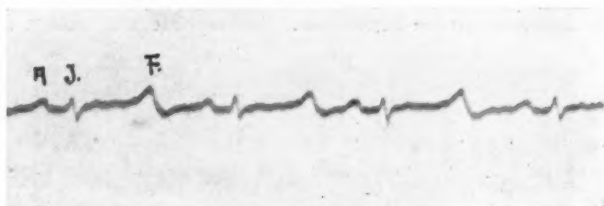


Fig. 6. Elektrokardiogramm. Spasmophilie.

Welche Deutung lassen nun die erwähnten Veränderungen zu?

Was zunächst die Herzgrösse anbetrifft, so fand IBRAHIM in zwei zur Sektion gelangten Fällen ein dilatiertes, schlaffes Herz. REYHER berichtet von einer Dilatation und Hypertrophie des rechten Ventrikels, die in zwei Fällen auch autopsisch bestätigt wurde. Ich selbst verfüge nicht über Sektionsbefunde, und aus den Röntgenbildern möchte ich keine sicheren

Schlüsse über die Beteiligung der einen oder der anderen Herzhälfte an der Herzvergrößerung ziehen. Bevor ich nun weitergehe, sei mit aller Schärfe hervorgehoben, dass mir bisher, auch bei den stärksten Herzvergrößerungen niemals Symptome einer bestehenden Kreislaufsinsuffizienz aufgefallen sind. Trotz

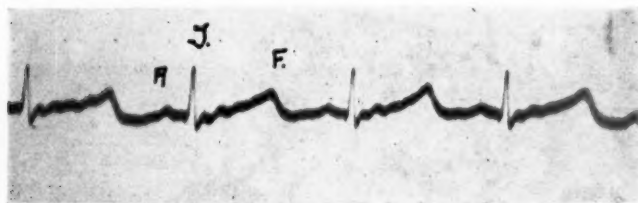


Fig. 7. Elektrokardiogramm. Spasmophilie.

des grossen Herzens verhielt sich die Zirkulation — klinisch jedenfalls — normal. Diese fast paradoxe Erscheinung ist aber auch bei anderen ätiologisch verschiedenen Zuständen zu beobachten. Ich möchte nur auf das Myxödemherz, auf das torpide Kropfherz — es wurde unlängst beim Säugling von E. FEER beschrieben — hinweisen. Grosse Herzen sollen auch

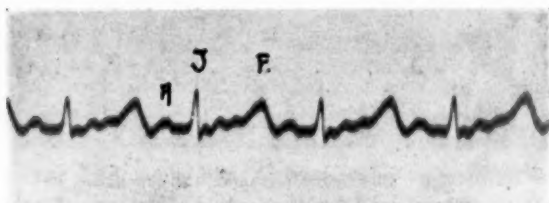


Fig. 8. Elektrokardiogramm. Spasmophilie.

beim Barlow vorkommen, und H. ZONDEK berichtet über abnorm grosse Herzen mit normaler Herztätigkeit bei Chondrodystrophikern. Alle diese Beobachtungen weisen darauf hin, dass trotz der Dilatation der Blutkreislauf klinisch sich ganz normal verhalten kann. Eine Erkrankung der Herzmuskulatur, eine myogene Dilatation, ist also schwerlich als Ursache für

diese Herzvergrößerungen anzunehmen. Nun kann aber eine Dilatation des Herzens auch auf nervösem Wege zustande kommen. Mit Abnahme des Herzmuskeltonus nimmt die Herzfüllung zu, das Herz erweitert sich. Dass es trotzdem nicht zu einer Kreislaufsstörung kommt, das hängt wohl damit zusammen, dass es eben durch die Dilatation zu einer vermehrten Anfangsspannung kommt, die dem Herzen die Beförderung der entsprechenden Blutmengen auch unter diesen Verhältnissen ermöglicht. Wenn nun diese Dilatation eine Zeit lang bestanden hat, dann kann sich sekundär die Hypertrophie des Herzens entwickeln.

Was nun den Mechanismus dieser Dilatation anbetrifft, so ist am besten bei der Erklärung von den Innervationsver-

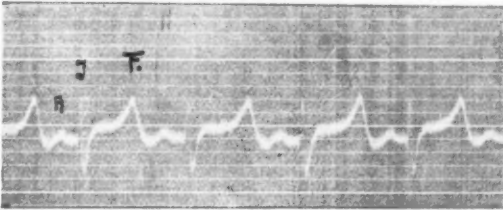


Fig. 9. Elektrokardiogramm. Spasmophilie.

hältnissen des Herzens auszugehen. Wie alle vegetativen Organe unterliegt auch das Herz dem vagischen und sympathischen Nervensystem. Das, was wir als Tonuszustand des Herzens — im klinischen Sinne — bezeichnen, ist die Resultante dieser beiden antagonistischen nervösen Einflüsse, von denen der Vagus hemmend, der Sympathicus fördernd auf das Herz einwirkt. Auf die grossen schlaffen Herzen bei den Vagusneurosen der Erwachsenen hat FR. KRAUS hingewiesen. Er spricht von spitzen Herzen in diesen Fällen. Ich habe dieselbe Beobachtung bei Kindern gemacht und diese Herzform als das konstitutionell träge Herz bezeichnet. Ich vermute im grossen Spasmophilieherz ein solches hypotonisches Vagus Herz. Den Entstehungsmechanismus des grossen Spasmophilieherzens können wir uns am besten erklären, wenn wir von den Untersuchungen

von FR. KRAUS und S. G. ZONDEK ausgehen. ZONDEK fand zwischen Kalium und Calziumwirkung einen bemerkenswerten Gegensatz. Die Kaliumwirkung gleicht der Vaguswirkung, während das Calzium im Prinzip der Sympathicuswirkung entspricht. Am Herzen wirkt der Vagus hemmend, fördernd der Sympathicus. Dementsprechend wirkt das Kalium hemmend und das Calzium fördernd auf das Herz ein. Nun fanden KRAUS und ZONDEK, dass bei Fröschen schon normalerweise zwei verschiedene Typen von Elektrokardiogrammen anzutreffen

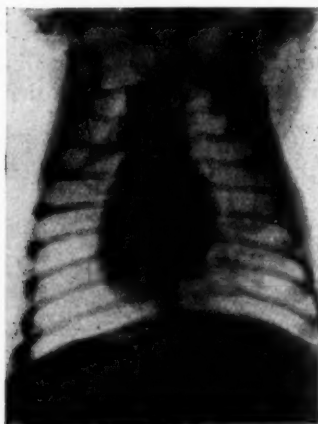


Fig. 10. Röntgenogramm des Hundes. Im vortetanischen Stadium.

sind. Der eine Typus ist durch die steile I- und grosse Ip-Zacke, ferner durch die flache negative Finalschwankung charakterisiert. Beim zweiten Typus fehlt die Ip-Zacke, die Initialschwankung ist kleiner, während die F-Zacke breiter ist. Es ist nun bemerkenswert, dass die genannten Forscher beide Modalitäten des Elektrokardiogramms experimentell hervorrufen konnten, ja den einen Typus in den anderen zu verwandeln vermochten, wenn sie das überlebende Herz oder den Frosch mit Kalium bzw. Calzium behandelt haben. Diese Versuche ergaben, dass die hohe Initial- und kleine F-Zacke dem Calziumherzen, die kleine Initial- und grosse F-Zacke dem Kaliumherzen ent-

sprechen. Ich möchte nun nicht weiter auf diese interessanten Untersuchungen eingehen. Wenn ich sie erwähnt habe, so geschah das nur aus dem Grunde, weil unsere von spasmophilen Kindern gewonnenen Elektrokardiogramme viel Ähnlichkeit mit den Kaliumelektrokardiogrammen von KRAUS und ZONDEK aufweisen.

Diese Analogisierung der beiden Elektrokardiogramme führt aber zu einer weiteren Fragestellung. Die experimentellen Bedingungen, unter welchen KRAUS und ZONDEK gear-



Fig. 11. Röntgenogramm des Hundes. Im Stadium der Tetanie.

beitet haben, sind bekannt. Es ist nun zu untersuchen, ob bei der Spasmophilie nicht ähnliche Bedingungen vorliegen könnten?

Meine Herren! Das eine, was heute als sichergestellte Tatsache in der Sphasmophiliefrage angesehen werden kann, ist der verminderte Calciumgehalt des Blutes. Dieser wurde von verschiedenen Untersuchern einwandsfrei festgestellt. Der Amerikaner KRAMER berichtet ferner, dass bei der manifesten Tetanie eine Kaliumvermehrung im Blute besteht. Die experimentellen Bedingungen von KRAUS und ZONDEK sind also in

unseren Fällen durch die spasmophile Stoffwechselstörung verifiziert.

Selbstverständlich handelt es sich hier nur um eine Erklärungsmöglichkeit, um einen Erklärungsversuch beobachteter Tatsachen. Eine sichere Entscheidung zu fällen ist schwer. Erschwert ist dies vor allem aus dem Grunde, weil wir es beim Spasmophilieherzen nicht mit spezifischen, d. h. nur dieser Erkrankung zukommenden Herzveränderungen zu tun

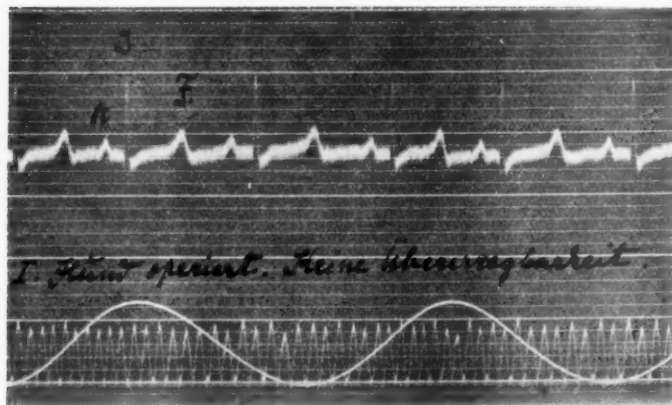


Fig. 12. Elektrokardiogramm des Hundes.

haben, sondern mit solchen, die auch durch andere Ursachen hervorgerufen werden können.

Was nun das Schicksal dieser Herzen anbetrifft, so kann ich hierüber noch nicht viel berichten. Auch ich sah wie REYHER nach Abklingen der spasmophilen Erscheinungen das früher grosse Herz wieder kleiner werden. Ferner konnte ich in einem Falle, bei dem diese Nachuntersuchung möglich gewesen ist, die hohe Finalschwankung verschwinden sehen. In anderen Fällen aber kann Herzvergrößerung noch längere Zeit nach dem Abklingen der spasmophilen Erscheinungen bestehen bleiben. In zwei Fällen konnte ich zwei Monate nach überstandener Spasmophilie keine nennenswerte Abnahme der Herz-

grösse feststellen. Ich werde diese Verhältnisse noch weiter verfolgen. Untersuchungen in dieser Richtung bei der Über-ventilationstetanie sind bereits im Gange. Auch muss die Einwirkung der verschiedenen, bei der Spasmophilie verwandten Medikamente auf das Herz des spasmophilen Kindes studiert werden. Immerhin spricht die klinische Beobachtung dafür, dass nennenswerte Schädigungen des Herzens nach der Spasmophilie nicht zurückbleiben. Ich habe dies jedenfalls nie gesehen, und auch aus der Literatur sind mir solche Angaben nicht bekannt.

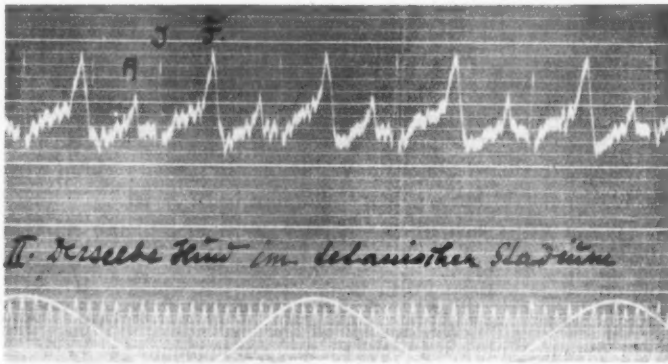


Fig. 13. Elektrokardiogramm des Hundes.

Eine Frage, die ich noch kurz berühren möchte, ist die der sogenannten Herztetanie als Todesursache des an Spasmophilie erkrankten Kindes. Es ist bekannt, dass bei der Spasmophilie Todesfälle vorkommen können, und dass sie am häufigsten während des laryngospastischen Anfalles und der expiratorischen Apnoe sich ereignen. In allen Lehrbüchern der neueren Zeit ist nun besonders hervorgehoben, dass es sich in diesen Fällen nicht um einen Erstickungstod sondern um einen Herztod handelt. IBRAHIM spricht direkt von einer Herztetanie, von einer in den Bahnen der Herznerven verlaufenden Krampfform der spasmophilen Diathese. Was soll nun aber die Bezeichnung Herztod bedeuten?

Bekanntlich kann der Tod eintreten entweder durch ein primäres Versagen des Herzens, oder durch das primäre Aussetzen der Atmung. Man spricht im ersteren Falle ganz allgemein von einem Herztod, während im letzteren Falle die Todesart als ein Atmungstod bezeichnet wird. Der Herztod selbst kann aber unter zwei verschiedenen Bildern erfolgen. Die weitaus häufigste Form ist die, bei welcher unter den Zeichen zunehmender Kreislaufsinsuffizienz, durch allmähliches Versagen des Herzens, der Tod eintritt. Wesentlich seltener sind die unerwarteten, plötzlichen Todesfälle. Es handelt sich bei diesen um die Erscheinung des momentanen Versagens der Herztätigkeit. In der Kreislaufspathologie wird auch deshalb von einem Sekundenherztod gesprochen. Er wird auf Kammerflimmern zurückgeführt. Es sei nur nebenbei erwähnt, dass es noch nicht mit Sicherheit entschieden ist, ob der Tod durch primäres Kammerflimmern erfolgt, oder ob der Herzstillstand durch eine primäre abnorme Vagusreizung hervorgerufen wird, durch die das Flimmern erst sekundär bedingt ist.

Wenn wir zusehen, wie Kinder sterben, so kann man im allgemeinen einen plötzlichen, durch keine Vorboten angezeigten Tod und eine andere Form beobachten, bei welcher dem Sterben die sogenannte Agone vorangeht. Die erste Form ist mit der grössten Wahrscheinlichkeit auf ein momentanes Versagen des Herzens zurückzuführen. Wir sehen sie im Kindesalter bei der Spasmophilie und der Diphtherie eintreten. Plötzliche, unerwartete Todesfälle habe ich auch oft bei der bazillären Dysenterie bei Kindern in den ersten zwei Lebensjahren gesehen. Die zweiterwähnte Todesart wird zwar meist ebenfalls auf einem Versagen des Herzens beruhen, sie kann aber auch durch ein primäres Versagen der Atmung hervorgerufen werden. Dass plötzliche, unerwartete Todesfälle bei der Spasmophilie vorkommen, steht ausser Zweifel. Ebenso sicher ereignen sich aber bei diesen Kindern auch Todesfälle, die ein ganz anderes Bild zeigen. Ich zitiere hierbei IBRAHIM: »Ganz plötzlich sieht man das Kind blass werden, der Kopf sinkt zurück, die Atmung steht still; das Kind versucht mehrmals mit aller Macht den Atem einzuziehen, aber ohne Erfolg, die Augen

quellen vor, die Lippen färben sich violett, die Haut im Gesicht bedeckt sich mit kaltem Schweiß und nimmt allmählich einen bleigrauen Ton an, das Bewusstsein schwindet, ein paar Zuckungen mit dem Mundwinkel und in den Augen verraten noch Leben, schliesslich lässt das Kind alle Glieder schlaff hängen, Urin und Stuhl gehen ab». Der Anfall kann sich dann geben, indem mit einer tiefen Inspiration die Atmung wieder in Gang kommt, oder mitten im Anfall erfolgt der Tod. Soweit meine Erfahrungen reichen, ist dieser Modus des Sterbens bei spasmophilen Kinderen mindestens so häufig, wenn nicht häufiger als die unerwarteten, plötzlichen Todesfälle. Ob es sich bei diesen plötzlichen Todesfällen um Kammerflimmern, oder ein Versagen der autochtonen Herzreize, oder um einen über eine bestimmte Zeit anhaltenden transversalen Herzblock, oder um ein momentanes Versagen des Herz-Gefässtonus handelt, ist klinisch nicht feststellbar. Anders liegen aber die Verhältnisse bei den Todesfällen, die sich im laryngospastischen Anfall ereignen. Unzweideutig ist hier das Aussetzen der Atmung das primäre. Von dem Tode in der expiratorischen Apnoe schreibt FINKELSTEIN: »Das Kind erblasst, verfällt in Bewusstlosigkeit, die Atmung stockt in der expiratorischen Phase und in wenigen Minuten erlischt mit erlahmender Herz-tätigkeit das Leben». Auch in diesem Falle ist also das primäre das Aussetzen der Atmung und erst hinterher erlischt die Herztätigkeit. Welches ist nun die Todesart in diesen Fällen? Welche Rolle spielt hierbei die dem Tode vorangehende Atemstörung? Die Beantwortung dieser Fragestellung ist aus dem Grunde von Bedeutung, weil man aus der Darstellung der Lehrbücher leicht den Eindruck gewinnen könnte, als ob die Atemstörung an dem tödlichen Ausgang in diesen Fällen in keiner Weise beteiligt wäre. In der Klinik wird im allgemeinen unter Erstickung der Luftmangel infolge Absperrung der äusseren Luftwege verstanden. Tierexperimentelle Erfahrungen haben gezeigt, dass bei der Erstickung das Herz sekundär in Mitleidenschaft gezogen wird. Es tritt eine starke Dilatation ein, das Herz wird cyanotisch, die Venen sind stark gefüllt, und der Tod erfolgt durch fortschreitende Abnahme

der Herztätigkeit. Todesfälle infolge von Erstickung — d. h. bei Absperrung der äusseren Atmung — treten nie plötzlich ein und ereignen sich nie ohne prämonitorische Zeichen. Wenn wir aber auch in diesen Fällen von einem Herztod sprechen, wo das Herz nur secundär in Mitleidenschaft gezogen wird, so verliert der Begriff des Herztodes seinen Inhalt. Schliesslich stirbt dann ein jeder Mensch einen Herztod.

Der Umstand, dass bei den Todesfällen im Laryngospasmus oder in der expiratorischen Apnoe nicht die Herztätigkeit primär versagt, sondern die Atmung, spricht nach dem bereits erwähnten dafür, dass es sich in diesen Fällen nicht um einen Herztod, sondern um einen Atemtod handelt. Die Erfolglosigkeit der Intubation oder der Tracheotomie in diesen Fällen kann nicht als Gegenbeweis für den Atemtod und als Beweis für den Herztod angeführt werden. Diese Momente hätten nur dann eine Beweiskraft, wenn das Wesen der spasmophilen Atmungsstörung allein im Laryngospasmus liegen würde. Gerade der Umstand, dass die Beseitigung des scheinbar peripheren Hindernisses wirkungslos bleibt, spricht meiner Meinung nach dafür, dass die Ursache der Atemstörung keine periphere ist, sondern zentral gelegen sein muss. In diesem Sinne sprechen auch die Todesfälle, die ohne laryngospastische Erscheinungen in expiratorischer Apnoe sich ereignen.

Wir haben also bei der Spasmophilie zwei Todesarten zu unterscheiden. Erstens die unerwarteten, plötzlichen Todesfälle, die dem Herztod im engeren Sinne entsprechen. Zweitens die Todesfälle, die nicht plötzlich eintreten, wie im laryngospastischen Anfall oder in expiratorischer Apnoe. Bei diesen ist die Atmungsstörung das primäre und erst sekundär erlahmt das Herz. Diese Fälle müssen daher richtiger als Atemtod bezeichnet werden.

Eine in der letzten Zeit in Amerika erschienene Arbeit KOPLIKS über das Herz bei der Spasmophilie konnte ich im Original mir nicht verschaffen. Aus diesem Grunde ist es mir auch nicht möglich gewesen, zu dieser Stellung zu nehmen.

Literaturverzeichnis.

- ASSMANN. M. med. Wo. 1919. Nr. 1. S. 9.
ESCHERICH. Die Tetanie. 1909. Verl. Hölder.
ERDHEIM. Wiener Kl. Wo. 1918. No. 49.
E. FEER. Mon. f. Kinderhk. Bd. 25. S. 88. 1923.
FINKELSTEIN. Lehrbuch d. Säuglingskrankheiten. 2. Aufl. 1921.
U. FRIEDEMANN. Deutsche m. Wo. 1920. S. 1134.
THEO GREDELS Untersuchungen zur Durchschnittsform d. Elektrokardiogramms. 1920. Verl. Hauser u. Co. Frankfurt a/M.
IRRAHIM. Jahrb. f. Kinderh. 1910. Bd. 72. S. 346.
——. In E. Feers Lehrbuch d. Kinderheilkunde. Verl. Fischer.
FR. KRAUS. Berlin. K. Wo. No. 39. 1920. S. 917.
——. Insuffizienz d. Kreislaufapparates. In Kraus-Brugsch spezielle Pathol. u. Therapie. Bd. IV. 1923.
——. u. S. G. ZONDER. Klin. Wo. 1922. S. 1172.
KREHL. Patholog. Physiologie. 8. Auflage. 1914.
KOPLIK. Ref. im Zentrbl. f. Kinderh. Bd. 14. 1923. S. 366.
TH. LEWIS. Der Mechanismus d. Herzaktion. 1912. Verl. Safár. Wien.
LÜDKE-SCHLEYER. Lehrbuch d. pathol. Physiologie. 1922.
MORGENSTERN. Z. f. Kinderhk. Bd. 11. S. 309. 1914.
F. MÜLLER. Deutsches Arch. f. K. Med. Bd. 61. S. 632. 1898.
REYHER. Klin. Wo. 1923. Nr. 4. S. 163; No. 5. S. 198.
ROMBERG. Lehrbuch d. Krankheiten d. Herzens. 1921.
H. STRAUB. Z. f. Biol. 1910. Bd. 53. S. 429 und 498.
H. ZONDEK. Deutsche m. Wo. 1920. No. 45. — Münchner m. Wo. 1918. No. 43. S. 1180.
S. G. ZONDEK. Deutsche m. Wo. 1921. Nr. 50. und Nr. 30. 1921. — Biochem. Z. Bd. 121. S. 87. 1921.

Ätiologie und Pathogenese der chronischen Ernährungsstörungen bei künstlicher Ernährung.¹

Von

ELIS LÖVEGREN.

Die Ätiologie und Pathogenese der chronischen Ernährungsstörungen ist unzertrennlich verknüpft mit dem vielgestaltigen Problem der künstlichen Ernährung. Man kann sich nicht in das eine Problem hineinversenken ohne ständig auf das andere zu stossen, und es ist wohl nicht zu leugnen, dass diese beiden Probleme zu den verwickeltsten, den schwierigsten und zugleich zu den dringlichsten Aufgaben gehören, die den Kinderärzten und Biologen gestellt sind. Die unüberwindlichen Schwierigkeiten der ätiologischen und pathogenetischen Forschung bieten die Erklärung dafür, dass Spekulation und Phantasie auf diesem Gebiete einen so weiten Spielraum erhalten haben. Man darf sich auch nicht über manches malerische Schlagwort wundern und über Versuche grollen das Komplizierte durch Schematisierung zu vereinfachen, denn auf irgend eine Weise muss auch das nicht völlig Bekannte aufgefasst und dargelegt werden.

Die Menge wohlgrundeter Arbeitshypothesen — so nützlich und notwendig sie auch sein mögen — darf doch nie unseren Blick trüben für die einfachen Tatsachen, welche die unmittelbare klinische Beobachtung feststellen lässt. Auf dem

¹ Einleitender Vortrag auf dem II. Nordischen Kongresse für Kinderheilkunde in Stockholm den 19.—21. Juni 1921.

vorliegenden Gebiete deutet die Empirie in eine ganz bestimmte Richtung. Die chronischen Ernährungsstörungen entstehen und entwickeln sich unter gewissen alimentären Bedingungen, und ihr Verlauf wird durch gewisse alimentäre Faktoren günstig oder ungünstig beeinflusst. Die alimentären Bedingungen für eine Störung im normalen Gange des Ernährungsmechanismus liegen praktisch ausschliesslich in der Zufuhr von Ernährungsmaterial, das in der einen oder anderen Hinsicht mangelhaft oder ungeeignet ist — also in der künstlichen Ernährung. Eine derart entstandene fortschreitende Störung im Ernährungszustande eines Säuglings hört erst auf, wenn die alimentären Verhältnisse umgestaltet werden, und heilt häufig nur, wenn natürliches Ernährungsmaterial zur Verfügung steht. Diese alltäglichen Erfahrungen gestatten uns mit Sicherheit *die alimentären Einflüsse als wesentliches Moment in der Ätiologie der chronischen Ernährungsstörungen festzustellen.*

Eine zweite durchgehende Erfahrung ist hier — gerade weil sie von Jedem als allgemein gültig anerkannt ist — in Betracht zu ziehen. Bei tadellos angeordneter künstlicher Ernährung befinden sich einige Säuglinge ausgezeichnet, während andere trotz wohl abgewogener Kalorienzufuhr nicht gedeihen oder herunterkommen. Ich habe in der Privatpraxis ein schwächliches Zwillingspaar gesehen, von denen der eine als Neugeborener ganz ausgeprägte Symptome von Labilität aufwies. Die natürliche Ernährung ging für den kräftigeren glücklich vor sich und auch für den labileren ganz gut. Als aber im Alter von vier Monaten Zwiemilchernährung eingeführt wurde, trat bei dem labileren eine Ernährungsstörung in Form von Dystrophie auf, während der andere bei rein künstlicher Nahrung vortrefflich gedieh. Es ist klar, dass hierbei die Organausrüstung versagte, dass eine konstitutionell bedingte Funktionsinzuffizienz mitgewirkt haben und für die Begrenzung der Ernährungsmöglichkeiten bestimmend gewesen sein muss. Der Umstand, dass die Durchführung der künstlichen Ernährung um so heikeler und schwieriger ist je jünger und zarter das Kind, nötigt uns gleichfalls zu dieser Schlussfolgerung. Also, die klinische Erfahrung erweist deutlich, *dass konstitu-*

tionelle Momente eine wichtige Rolle in der Ätiologie der Ernährungsstörungen spielen.

Die Bedeutung der alimentären und konstitutionellen Einflüsse für die Entstehung chronischer Ernährungsstörungen scheint im Grossen und Ganzen durch die Zusammenfassung aller unserer klinischer Erfahrungen klar festgestellt. In Betreff etwaiger sonstiger ätiologischer Momente liegt die Sache nicht gleich einfach. Was hier zunächst in Betracht kommt ist *die ätiologische Rolle der Infektion*. Dass Ernährungsstörungen durch Infektionskrankheiten mächtig beeinflusst werden ist zweifellos. Desgleichen ist es klar, dass bei vorhandener Störung der Ernährungsfunktionen die Infektionsmöglichkeiten grösser sind als bei normalem Funktionszustande. Fragt man sich ob eine vorhandene Ernährungsstörung primär durch den Angriff einer Infektion hervorgerufen sein kann, so muss meines Erachtens die Antwort lauten, dass es Fälle gibt, die dieses beweisen. Ich meinerseits glaubte mehrere Ernährungsstörungen auf Grippe, Keuchhusten, Impffieber, Röteln, Lungenentzündungen, Pemphigus, Pharyngitiden und Enterocolitiden zurückführen zu müssen. In der Regel treten die deutlichen Infektionen gleichwohl erst hinzu nachdem die Ernährungsstörung sich schon eingestellt hat, und ihre ungünstige Einwirkung ist auffallend. Aber es gibt bei künstlich ernährten Säuglingen eine Menge chronischer Ernährungsstörungen, die schleichend langsam entstehen, ohne dass das geringste Anzeichen einer Infektion sich hätte nachweisen lassen. Auch der weitere Verlauf ist frei von komplizierenden Infektionen, und man kann in solchen Fällen von reinen Ernährungsstörungen sprechen. Man sieht diese Fälle in der Privatpraxis, doch kommen sie auch, wie ich feststellen konnte, in Kliniken vor. Im allgemeinen sind ja doch die Krankenhausfälle infiziert — meistens schon vor dem Eintritt ins Krankenhaus.

Die Infektion als primär ätiologisches Moment ist nicht zu leugnen, aber diese Ätiologie ist meines Erachtens nicht die gewöhnlichste. Ich nehme hier auch die enteralen Infektionen nicht aus, die gegenwärtig bei der Behandlung dieser Fragen immer mehr auftauchen. Die »endogene« Bakterieninvasion

ins Jejunum ist — soweit ich finden kann — bei Säuglingen eine sekundäre Erscheinung, die infolge früherer alimentärer oder anderer Schädigungen im Darmkanale entsteht. Auch die exogene Darminfektion trifft häufiger in solchen Fällen hervor, wo schon eine beginnende Ernährungsstörung vorhanden ist.

Wenn ich meinerseits auch den Eindruck habe, dass die chronischen Ernährungsstörungen meistens auf grund alimentärer und konstitutioneller Einflüsse entstehen, so muss ich doch dem infektiösen Moment für die Weiterentwicklung einer auf die eine oder andere Weise entstandenen Ernährungs-krankheit eine grosse Bedeutung einräumen. Übrigens scheint alles dafür zu sprechen, dass man im allgemeinen keinen Grund hat eine einheitliche Ätiologie anzunehmen. In den verschiedenen Fällen sind die erwähnten ätiologischen Faktoren in verschiedenen Grade mitbeteiligt, bald überwiegt der eine bald der andere. Und ausser diesen Momenten muss auch die Möglichkeit anderer zugegeben werden.

Es ist eine nicht ganz ungewöhnliche Erfahrung, dass *eine Ernährungsstörung in einer Umgebung einer diätetischen Behandlung unzugänglich ist, die sich in einer anderen mit Leichtigkeit durchführen lässt*. Trotz der überlegenen technischen Ausrüstung, über welche Anstalten in der Regel verfügen, zeigen sich manche Ernährungsstörungen daselbst hartnäckiger als in einem wohlbestellten Heim. Dies beruht wohl nur zum Teil auf grösseren Infektionsmöglichkeiten bei Anhäufung kranker Kinder, zum grossen und wesentlichen Teil müssen doch auch andere Faktoren mit im Spiele sein. Die Ursachen liegen wahrscheinlich im *Mangel an individueller Anpassung der ganzen Pflege des Kindes und vielleicht auch in rein psychischen Momenten*. Es ist noch nicht sehr lange her, dass ich von einem hervorragenden Kinderarzte, auf die Darlegung dieser meines Erachtens wesentlichen Umstände, die Antwort erhielt: »erst kommt Schema«. Wir müssen zugeben, dass diese Anschauung recht allgemein war — Schweden hat hierin eine Ausnahme gemacht und ist seit Jahrzehnten mit den Anordnungen im allgemeinen Kinderheime zu Stockholm ein Vorbild gewesen. Was ich hiermit speziell gesagt haben möchte

ist: *wenn diese ursächlichen Momente die Fähigkeit besitzen die Behandlung der chronischen Ernährungsstörungen hemmend zu beeinflussen, so ist meines Erachtens Grund vorhanden sie auch bei der Entstehung dieser Störungen als tätig anzusehen.* Ich bin der Ansicht, dass dieser ätiologische Faktor ganz spezielle Aufmerksamkeit verdient in einer solchen Zeit sozialen Reformeifers wie der gegenwärtigen. Wenn diese ätiologische Auffassung zur allgemeinen Anerkennung gelangt, so können damit eine Menge Enttäuschungen in den Bestrebungen für sozialen Kinderschutz erspart werden. Denn für die Prophylaxe der chronischen Ernährungsstörungen scheint mir diese ätiologische Anschauungsweise von grosser praktischer Tragweite zu sein.

Die klinischen Äusserungen der chronischen Ernährungsstörungen sind vielgestaltig und auch ihre Ätiologie kann nicht einheitlich sein. Gleichwie im klinischen Bilde die Zusammenstellung von Symptomen von Fall zu Fall wechselt und auch im selben Falle zu verschiedenen Zeitpunkten bedeutende Verschiebungen zeigt, so haben wir uns auch die Ätiologie wechselnd und beweglich zu denken. In der grossen Mehrzahl der Fälle sind die alimentären und konstitutionellen Einflüsse vorherrschend und bilden, nach allem zu schliessen, das Moment, das sich meistens primär geltend macht. Sehr häufig steht man im Einzelfalle zweifelhaft vor dem ätiologischen Probleme, besonders wenn die Vorgeschichte des Kindes nur aus anamnestischen Daten hervorzusuchen ist. Nicht selten müssen wir uns mit der Feststellung der Verwüstung begnügen ohne das Verwüstungswerkzeug angeben zu können.

Wenn man in bezug auf die Ätiologie der chronischen Ernährungsstörungen sich wesentlich auf die unmittelbare Beobachtung stützen kann, so ist man in betreff der Pathogenese genötigt seine Zuflucht zu speziellen Untersuchungsmethoden zu nehmen. Wo diese uns im Stiche lassen — wie es so häufig der Fall ist — bleibt uns die unvermeidliche Arbeitshypothese.

Als Typus einer chronischen Ernährungsstörung auf alimentärem Grunde kann die Form von Dystrophie, die CZERNY und

KELLER unter dem Namen Milchnährschaden beschrieben haben, gelten. Die klinischen Eigenheiten dieser Störung kennen wir, desgleichen ist uns die Behandlung derselben bekannt. Was aber wissen wir tatsächlich von der Pathogenese derselben? Auf Grund von Erfahrungen aus der diätetischen Therapie können wir schliessen, dass der Fettgehalt der Nahrung eine wesentliche Rolle spielt. Aber die schädliche Wirkung des Fettes kann durch geeignete Zufuhr von Kohlehydraten vermindert oder aufgehoben werden. Diese klinische Erfahrung besitzt ausser ihrer offenbaren praktischen Bedeutung auch ein grosses theoretisches Interesse. Sie zeigt, dass die verschiedenen Komponenten der Nahrung nicht unabhängig von einander wirken sondern im innigsten Verein.

Man hat versucht eine Lösung des pathogenetischen Problems innerhalb des Verdauungskanals und ausserhalb desselben zu finden. Die Versuche die Störung aus den Verlusten von Erdalkali und Alkali durch den Darm herzuleiten haben bislang zu keiner absolut stichhaltigen Beweisführung geführt. Desgleichen ist die sog. relative Azidose an und für sich als Erklärungsgrund nicht ausreichend. Die Rolle der Mineralstoffe ist offenbar bislang nicht hinreichend klargestellt. Die klinischen Erscheinungen der Ernährungsstörungen, speziell der Atrophie — die Art des Gewichtsverlustes, der Verlauf der Körpertemperatur — sprechen jedoch dafür, dass hier die Salze von Einfluss sind. Wenn BESSAU in seinem letzten Beitrage in dieser Frage den Mineralstoffen in pathogenetischer Hinsicht jede Bedeutung abspricht, so geht er viel zu weit. Seine eigene Hypothese erklärt den Milchnährschaden als die Folge einer chronischen Vergiftung, entstanden durch alimentär ausgelöste pathologische bakterielle Prozesse im Verdauungskanale.

Nichts berechtigt uns den Verdauungskanal als Zersetzungsbrunnen zu betrachten. Wir wissen jedoch, dass das Darmepithel unter physiologischen Verhältnissen eine aktive Rolle spielt und einen vorherrschenden Einfluss auf die Prozesse im Darmkanal ausübt. Erst wenn das Epithel beschädigt ist und die biologischen Funktionen desselben her-

abgesetzt sind, treten die Bedingungen für eine pathologische Störung ein.

Es ist wohl anzunehmen, dass das Darmepithel ausser seinen biochemischen und sekretorischen Funktionen auch die Fähigkeit besitzt die physikalische Beschaffenheit der Flüssigkeiten zu kontrollieren, welche die Darmwand passieren und in den Kreislauf gelangen. Bekanntlich ist der Organismus mit grosser Beharrlichkeit bestrebt einen konstanten osmotischen Druck beizubehalten. Bei Säuglingen ist die Fähigkeit den osmotischen Druck zu regeln noch nicht völlig ausgebildet. Besonders bei den Neugeborenen, aber auch bei Säuglingen in den ersten 4—5 Monaten ist der Organismus nicht im stande Verschiebungen der osmotischen Gleichgewichtslage rasch und mit voller Präzision auszugleichen. Diese Verschiebungen geben sich klinisch durch Veränderungen des Turgor und wahrscheinlich auch des Tonus zu erkennen; und die wenigen Untersuchungen, welche darüber vorliegen, lassen uns verstehen, dass die osmotischen Druckverhältnisse bei den Ernährungsstörungen eine wichtige Rolle spielen. Ich erwähne hier nur die neuen interessanten Befunde ROMINGER's. Ich verweise aber auch auf einige Beobachtungen von gehemmtem Wachstum trotz kalorisch völlig ausreichender Zufuhr von Brustmilch, wie in dem bekannten Falle von HEUBNER's Enkel. Eine einfache Zugabe von Flüssigkeit veränderte den ganzen Ernährungsprozess dahin, dass eine Gewichtszunahme erfolgte.

Mir scheint als hätten wir schon jetzt genügend Grund zur Annahme, dass die Funktionen des Darmepithels als Überwacher des physikalischen Zustandes von ausserordentlichem Gewicht für die Arbeit des intermediären Stoffwechsels sind. Bestände diese Kontrolle nicht, würden die Zellen des Organismus einer erhöhten Funktionsbelastung ausgesetzt sein, welche zu Störungen im Bau und der Funktionsweite dieser Zellen führen muss.

Ich habe in Tierexperimenten die *Empfindlichkeit der Leber für Verschiebungen des osmotischen Druckes im Pfortadersysteme* studiert. Das Ergebnis dieser Untersuchungen weist mit Bestimmtheit darauf hin, dass die Leber auch auf sehr kleine

Abweichungen der osmotischen Gleichgewichtslage reagiert. Ferner lässt sich aus meinen Befunden mit Fug der Schluss ziehen, dass es die osmotische Qualität der in die Pfortader eingeführten Stoffe ist, die wesentlich die Reaktion bestimmt. Die Leber reagiert auf Milchzucker und Traubenzucker wie auf Natriumsalze. Die Traubenzuckerreaktion ist weniger andauernd als die des Milchzuckers, da der Traubenzucker allmählich gespalten wird, während die Leber des Ferments ermangelt die Milchzuckermoleküle aufzulösen.

Ich kann nicht umhin diese Tatsachen mit der Pathogenese der Ernährungsstörungen in Zusammenhang zu stellen, und zu denken, dass die Erlebnisse und Gefahren der Mineralstoffe und Zuckerarten im Darmkanal, in der Darmwand und im intermediären Stoffwechsel einen Einfluss auf den ganzen Ernährungsprozess ausüben müssen. Es ist daher meines Erachtens allzu einseitig und übereilt, wie BESSAU es tut, die Frage der Mineralstoffe aus dem pathogenetischen Probleme auszuscheiden. Ich betrachte diese Stoffe und speziell die Mineralstoffe als stark der Teilnahme am Hervorrufen sowohl akuter als chronischer Ernährungsstörungen verdächtig.

Zieht man bei der Diskussion der Pathogenese der tiefsten Ernährungsstörungen, der atrophischen Zustände, diese physikalischen Verhältnisse in Betracht, so würde die HEUBNER'sche Atrophietheorie und auch die PFAUNDLER'sche Theorie über die Bedeutung der Orgazellen in ein helleres Licht treten. Es ist ja doch höchst plausibel, dass das Ausgleichen der fremden physikalischen Eigenschaften der unnatürlichen Nahrung den Darmepithelzellen grössere Anstrengung bereiten und einen grösseren Energieverlust verursachen muss als die Behandlung der dem Organismus auch in physikalischer Hinsicht speziell angepassten Muttermilch. Die Mängel in der Kontrolle und Umformung des fremden Materiales in der Darmwand, die durch endogene Insuffizienz oder vielleicht durch zufällige oder permanente exogene Schädigungen entstehen können, muss die Orgazelle eben korrigieren so gut sie es vermag. Auch hier gibt es Mehrarbeit, Überlastung, die eine grössere Funk-

tionsfähigkeit erfordern kann als die vorhandene für normale Aufgaben bestimmte.

Die chronischen Ernährungsstörungen stellen uns in vielem vor dieselben pathogenetischen Probleme wie die akuten. Tatsächlich geht ja den chronischen Störungen in den meisten Fällen eine Reihe akuter Episoden voraus. Diese sind in einigen Fällen sicher schon der Ausdruck einer ihrer Natur nach chronischen Störung. In anderen Fällen zeigt sich der akute Anfall als Ausgangspunkt des chronischen Leidens.

Der Einblick, den wir in die Pathogenese der chronischen Ernährungsstörungen erhalten können, ist höchst mangelhaft. Es ist dies ja nicht zum verwundern. Wir müssen gestehen, dass unsere exakten Kenntnisse in der Physiologie der Ernährungsverrichtungen durchaus nicht vollständig sind. Die Unterlage für die Erforschung der pathologischen Erscheinungen ist somit sehr schwach. Ich muss gestehen, dass der ehrenvolle Auftrag, der mir zu Teil geworden war, vor diesem Forum das schwer zu behandelnde Material darzulegen, nicht leicht war. Man kann diese Fragen von verschiedenen Gesichtspunkten aus betrachten. Ich beschränkte mich auf die, welche meines Erachtens das grösste und wesentlichste Interesse besitzen.

Über Lageveränderungen des Herzens bei akuter Pneumonie.

Von

ARVID WALLGREN.

(Mit Tafel 1.)

Dass bei gewissen Krankheiten der Lunge und der Pleura Lageveränderungen des Herzens und des Mediastinums vorkommen, ist wohl allgemein bekannt. Bei der chronischen schrumpfenden Lungentuberkulose geschieht eine Verlagerung des Herzens nach der kranken Seite, bei einigermaßen beträchtlichem Pleuraexsudat oder Pneumothorax verschiebt sich das Herz nach der gesunden Seite. Diese Veranlassungen zu Herzlageveränderungen sind ebenso bekannt wie die Herzverschiebungen bei intrathorakalen Tumoren. Für eine grosse Anzahl von Ärzten dürfte es dagegen unbekannt sein, dass auch bei akuten Pneumonien Lageveränderungen des Herzens und des Mediastinums vorkommen. Für mich war dies jedenfalls ein unbekanntes Phänomen, bis ich im März 1922 durch einen Fall von ausgesprochen pneumonischer Herzverlagerung darauf aufmerksam wurde. Zu dieser Zeit lagen in der Literatur noch keine Angaben über gleichartige Befunde vor, aber ein halbes Jahr später publizierte THOENESS¹ ähnliche Beobachtungen. Der Nachweis von Lageveränderungen des Herzens bei akuter Pneumonie ist nicht nur als eine diagnostische »Finesse« zu betrachten; die Kenntnis dieses Phänomens kann von diagnostischem Werte sein, was u. a. aus dem genannten Falle hervorgeht, bei dem ich es zum ersten Male feststellte.

¹ Monatsschrift für Kinderheilkunde nov. 1922.

Fall I. Es handelte sich hier um ein nicht ganz zwei Jahre altes Mädchen, welches am 12.3.1922 ins Gothenburger Kinderkrankenhaus mit der Diagnose exsudative Pleuritis eingeliefert wurde. Patientin war seit einem Monat krank mit Husten, dessen Charakter Pertussis vermuten liess, hatte sich in den letzten Tagen vor der Aufnahme verschlechtert, mit Dyspnoe, Fieber u. s. w. Es war ein ziemlich heruntergekommenes Kind, mit schlaffem Unterhautfettgewebe, blasser Gesichtsfarbe und ziemlich beträchtlicher Dyspnoe und Cyanose. Temp. 39° . Über der linken Lunge starke Dämpfung vorne und hinten, mit pfauchender Bronchialatmung über der ganzen Lunge hinten, entfernter Bronchialatmung vorne. Keine Nebengeräusche. Es waren dies mit anderen Worten diejenigen physikalischen Symptome, wie wir sie bei kleinen Kindern mit Pleuritis finden können. Was jedoch nicht mit der Annahme einer solchen übereinstimmte, war, dass das Herz nicht nachweisbar nach rechts verschoben war. Um über die Natur der Krankheit mehr Klarheit zu gewinnen, wurde eine Röntgenaufnahme gemacht. Diese zeigte einen diffusen strukturellen Schatten über dem ganzen linken Lungenfelde mit einer Verlagerung des Herzens nach links (Fig. 1). Das war also ein gleichartiges Bild, wie man es bei schrumpfenden Prozessen in der Lunge und der Pleura bekommt. Klinisch stimmte dagegen das Bild nicht mit einem schrumpfenden, d. h. chronischen Prozess überein. Das Mädchen war akut erkrankt und lag nun mit allen Anzeichen einer sich jetzt in Lunge oder Pleura abspielenden akuten Erkrankung. Ich dachte an die Möglichkeit, dass es sich um einen alten schrumpfenden Prozess der linken Seite mit neu dazugekommenen akuten Veränderungen handelte. Um abgekapselte Eiterherde oder Exsudate auszuschliessen, wurde das Mädchen wiederholt und ohne Resultat punktiert.

Allmählig verbesserte sich der Zustand des Mädchens, die Temperatur sank nach einer Woche auf das Normale, gleichzeitig trat eine Aufhellung des Perkussionstones ein, und bei Auskultation vernahm man dieselben Phänomene wie im Resolutionsstadium einer akuten Pneumonie, bronchiales Atmen und sehr zahlreiche Resolutionsrasselgeräusche. Eine neue Röntgenaufnahme zeigte (Fig. 2) einen mit einer Ecke nach abwärts gerichteten strukturellen Schatten im meist lateral gelegenen Teile des linken Lungenfeldes; das Herz diesmal nur unbedeutend nach links verlagert. Wiederum wurde das Kind mit dem gleichen negativen Resultat punktiert. Patient besserte sich zusehend und bei der Entlassung waren weder physikalisch noch röntgenologisch irgendwelche Lungenveränderungen nachzuweisen und die Lage des

Herzens war normal (Fig. 3). Eine Untersuchung ein Jahr später zeigte ebenfalls vollkommen normale Verhältnisse.

In diesem Falle handelte es sich also nicht um ein Pleura-exsudat oder um eine schrumpfende Lungen-Pleurakrankheit, sondern ganz einfach um eine akute Pneumonie. Dass die Lageveränderung des Herzens mit dieser Pneumonie in Zusammenhang zu setzen ist, geht aus der gleichzeitig mit der Resolution der Pneumonie wiederkehrenden Normallage hervor. Auf die vermutliche Entstehungsweise dieser Herzverschiebung komme ich im folgenden zurück.

Nach dieser ersten Beobachtung dauerte es nicht lange, bis ich auch bei anderen Fällen von einseitiger Pneumonie das gleiche Phänomen nachweisen konnte: Eine Verlagerung des Herzens und Mediastinums nach der Pneumonieseite hin. Das gilt jedoch nicht für alle Fälle von akuter Pneumonie. Wie gross die Frequenz hierin ist, darüber konnte ich mir bisher kein abschliessendes Urteil bilden, da ich mit Rücksicht auf die Kranken nur solche Kinder untersuchte, deren Allgemeinzustand nicht zur Befürchtung Anlass gab, eine Schädigung des Patienten könne durch die Röntgenuntersuchung herbeigeführt werden. In den genannten günstigen Fällen habe ich nämlich hauptsächlich durch Röntgenuntersuchung die Lage des Herzens beurteilt. Da es für die Deutung der Platten natürlich eine grosse Rolle spielt, dass der Fokus der Röhre auf die Mittellinie des Körpers eingestellt ist, und jede Abweichung davon eine den tatsächlichen Verhältnissen nicht entsprechende Verschiebung des Herzens mit sich führt, habe ich bei der Untersuchung gewisse Vorsichtsmassregeln ergriffen. Um soviel als möglich Fehlerquellen bei kleineren Ungenauigkeiten in der Einstellung zu vermeiden (vollkommen genaue Einstellung ist oft schwer zu erreichen), habe ich bei auf dem Bauche liegender Stellung die Platte an die Brust gedrückt und so exponiert. Dadurch kommt ja das Herz am nächsten der Platte zu liegen und bei geringer Fehleinstellung kommt kaum eine Verschiebung zustande. Mit einem besonderen Apparat wurde daraufhin der Fokus auf die Mittellinie eingestellt. Als Kontrolle für die Richtigkeit der Einstellung habe ich

gewöhnlich die Mittellinie mit einem Bleizeichen markiert. Ein Röntgen-Fachmann (Dr. ODQUIST, Gothenburg) hat meine Platten mit Rücksicht auf die Beurteilung der Herzlage untersucht und erklärte meine Deutung als richtig anerkennen zu können.

Da ich nur solche Kinder einer Röntgenuntersuchung unterzog, deren Allgemeinzustand so gut war, dass die Untersuchung keine Gefahr mit sich brachte, habe ich in keinem Falle die Herzverschiebung anatomisch feststellen können. THOENESS hat hingegen in 4 Fällen bei Sektionen eine Verschiebung des Herzens um seine vertikale Achse festgestellt, sodass die Herzspitze ventral zeigte. Bei einem grossen Teil der Fälle habe ich auch perkutorisch die Herzgrenzen bestimmen können, aber oft wird diese Untersuchung durch das der Pneumonie folgende Emphysem erschwert. Es ist mir jedoch im Gegensatz zu THOENESS nicht geglückt, durch Auskultation des punctum maximum der Spitzentöne die Lage des Herzens nachweisen zu können.

Werden Kinder mit einseitiger Pneumonie auf oben beschriebene Weise einer genauen Untersuchung bezüglich ihrer Herzlage unterworfen, scheint es, als ob die Verlagerung des Herzens nach der kranken Seite ein relativ häufig nachweisbares Phänomen wäre. Während des letzten Jahres konnte ich dies in ungefähr 10 Fällen nachweisen. Einen Teil dieser Fälle will ich im Folgenden in Kürze referieren.

Fall II. 2 1/2 Monate altes Mädchen. Diagnose: pneumonia acuta. Früher gesund. Brustkind. Keuchhusten seit 1 1/2 Monaten. Bei der Aufnahme, 13.4. 1922, Temp. 37,4°, starker Schnupfen, ziemlich intensiver Husten, von hartem, hohem Klange. Allgemeinzustand ziemlich gut. Andeutung zu Cyanose, Nasenflügelatmen. Keine Rachitis, reagierte auf 2 mg Tuberkulin. Physikalische Symptome einer Pneumonie im rechten Oberlappen, linke Lunge frei. Röntgen zeigte einen dichten strukturlosen Schatten, den rechten Oberlappen einnehmend, und das Herz stark nach dieser Seite hin verlagert (Fig. 4). Bei der Entlassung symptomfrei. Bei Kontrolluntersuchung ein Jahr später sowohl physikalisch als röntgenologisch symptomfrei. Herzlage normal.

Fall III. 7 1/2 Monate altes Mädchen. Diagnose: Bronchopneumonia acuta + anaemia. Erkrankte am 1.8.1922 akut mit Husten, Schnupfen und Fieber. Bei der Aufnahme, 5.8. Temp.

38,2°, Allgemeinzustand ziemlich schlecht; Cyanose und Dyspnoe. Mässige Rachitis. Vorne über der ganzen linken Lunge starke Dämpfung mit pfauchender Bronchialatmung und Rasselgeräusche an der Basis. Über der rechten Lunge hypersonorer Perkussionston, sonst o. B. Linke Herzgrenze nicht zu bestimmen infolge Lungendämpfung. Der Zustand besserte sich, und nach einer Woche war das Kind fast fieberfrei, während die Bronchialatmung um die vordere Achselfalte noch vorhanden war. Eine Woche später trat wiederum eine Ausbreitung der Infiltration auf, von welcher noch am Austrittstage physikalische Symptome in Form einer mässigen Dämpfung und Bronchialatmung in der Axilla mit kleinblasigen konsonierenden Rasselgeräuschen vorhanden war. Die rechte Herzgrenze war für Perkussion nicht nachweisbar, die linke war 6 cm von der Mittellinie entfernt. Über der rechten Lunge Tympanismus, der sich über den unteren Teil des Sternums erstreckte und in einem kleinen Winkel am unteren Rande des Sternums auch links über das Sternum hinaus erstreckte. Röntgen zeigte ausser der Pneumonie, die sich jedoch in ihrer grösseren Ausdehnung hinter dem Herzschaten verbarg, eine Verschiebung des Herzens nach der Pneumonieseite hin (Fig. 5). Bei der Kontrolluntersuchung ein Jahr später war das Herz wieder in normaler Lage.

Fall IV. 2 Jahre altes Mädchen. Wurde wegen einer akuten Pneumonie am 8.8.1922 aufgenommen, nachdem es 3 Wochen krank gelegen hatte. Temp. 38,5°. Physikalisch und klinisch Pneumonie des linken Unterlappens mit freier rechter Lunge. Das Herz ist stark nach der Pneumonieseite verschoben, sodass nur ein kleiner Teil des rechten Vorhofes rechts vom Rückgrate zu sehen ist (Fig. 6). Eine Woche später waren noch Reste der Dämpfung vorhanden, die Atmung war vesikulär ohne Rasselgeräusche. Linke Herzgrenze 6 cm von der Mittellinie, die rechte nicht zu bestimmen. Noch nach 14 Tagen war das Herz im Röntgenbilde nach links verschoben, obwohl die Pneumonie schon resorbiert war. Bei der Entlassung (27.9.) waren die Lungen physikalisch o. B. und bei der Nachuntersuchung ein halbes Jahr später war die Lage des Herzens sowohl physikalisch als auch röntgenologisch normal.

Fall V. 9-jähriger Knabe. Diagnose: Pneumonia acuta crouposa sinistra. Erkrankte am 24.1.1923 mit Fieber, Husten und Seitenstechen links. Bei der Aufnahme am 29.1. Temp. 40,2°, Dyspnoe, herpes labialis. Über den ganzen linken Lunge Dämpfung, am stärksten über J₃—J₅. In der Flanke bronchiales Atmen; reichlich klingende Rasselgeräusche über dem unteren Teile der Lunge. Die linke Thoraxhälfte bleibt bei der Atmung zurück.

Rechte Lunge o. B. Röntgen zeigt einen Pneumonieschatten in der unteren Hälfte des linken Lungenfeldes, das Herz nach links verschoben mit nicht nachweisbarer Begrenzung nach rechts (Fig. 7). Nach einer Woche war die Pneumonie in das Resolutionsstadium getreten und nach einer weiteren Woche war das Herz nach physikalischem Befunde in normaler Lage und eine Kontrolluntersuchung mit Röntgen zeigte am Austrittstage analoge Verhältnisse.

Fall VI. 1 $\frac{1}{2}$ jähriger Knabe. Diagnose: Pneumonia acuta dextra + anaemia + otitis media + lymphadenitis colli. Brustkind. Erkrankte akut am 21.2.1923 mit Fieber, Husten und Atemnot. Bei der Aufnahme am 22.2. war sein Allgemeinzustand ziemlich schlecht, starke Atemnot und Cyanose an Lippen und Wangen. Temp. 37,9°. Physikalisch und röntgenologisch typische Symptome einer Pneumonie des rechten Mittellappens. Das Herz war normal gestellt. Während der ersten Woche wanderte die Pneumonie mehr und mehr zur Spitze, während sie in den darunter gelegenen Teilen resorbiert wurde. Am 26.2. war über der oberen Hälfte der Lunge vorne und rückwärts starke Dämpfung, pfauchende Bronchialatmung. Das Herz war weder physikalisch noch röntgenologisch verlagert. Nach einigen Tagen jedoch war die linke Herzgrenze nur drei cm von der Mittellinie, absolute Herzdämpfung war nicht nachzuweisen, und im Röntgenbild (Fig. 8) lag das Herz zu $\frac{2}{3}$ nach der rechten Seite hin verschoben (28.2.). Am 4.3. war der Allgemeinzustand etwas besser, die Dyspnoe geringer, die physikalischen Symptome von Seiten der Lunge wie früher. Die linke Herzgrenze war jetzt 4 cm. Am 7.3. wurde eine Durchleuchtung vorgenommen, wobei eine Verschiebung des Herzens nach rechts konstatiert wurde. *Keine respiratorische Verschieblichkeit.* Am 18.3., nach einer Woche normaler Temperatur, war die linke Herzgrenze 5 cm, man hörte aber noch physikalische Symptome der Pneumonie. Röntgen zeigte das Herz in nahezu Medianstellung, die Verdichtung im rechten Oberlappen aufgeheilt. Am Austrittstage, 3.4., war nur eine sehr schwache Dämpfung über der rechten Spitze vorhanden, ohne Veränderung des Atemgeräusches. Herzgrenze nach links physikalisch 5–6 cm, und auf der Röntgenplatte war das Herz nahezu normalgestellt.

Fall VII. 5 Jahre altes Mädchen. Wurde am 20.3. 1923 mit akuter Pneumonie im linken Unterlappen aufgenommen, nachdem es einige Wochen krank zu Hause gelegen war. Es war ein zart gebautes Mädchen mit spärlichem Unterhautfettgewebe, dyspnoisch und cyanotisch. Temp. 38,5°. Linke Herzgrenze 7 cm, rechte nicht zu bestimmen. Röntgenuntersuchung am 22.3: Diaphragma links nahezu unbeweglich. *Keine respiratorische Verschieblichkeit des Herzens*, Verlagerung desselben nach links. Der rechte

Vorhof nicht sichtbar rechts vom Rückgrat; basal ein Pneumoneschatten (Fig. 9). Die Pneumonie wurde im Laufe von 14 Tagen resorbiert, und bei der Untersuchung nach einer Woche war der Pneumoneschatten verschwunden, aber das Herz noch nicht in ganz normaler Lage. Erst nach einer weiteren Woche konnte physikalisch und röntgenologisch eine normale Lage des Herzens festgestellt werden.

Fall VIII. 6 Monate altes Mädchen. Erkrankte 3 Wochen vor der Aufnahme, 3.4. 1923, an akuter Bronchitis. Patientin bot das Bild einer ausgesprochenen Pneumonie, mit Dämpfung, Bronchialatmung und knarrenden Rasselgeräuschen in der rechten Flanke; Herzgrenze war 4 cm von der Mittellinie. Am 10.4. hatte sich ihr Zustand gebessert, und eine an diesem Tage angefertigte Röntgenplatte zeigte ausser einem rechtsseitigen mit einer Ecke nach abwärts gerichteten Pneumoneschatten ein median gestelltes Herz (Fig. 10). *Bei der Durchleuchtung zeigte sich das Herz respiratorisch nicht verschieblich.* Bei der Untersuchung am 11.5. waren die Lungen o. B. und das Herz normalgestellt.

Bei allen diesen Fällen von einseitiger kruppöser Pneumonie oder Bronchopneumonie konnte man also eine deutliche Verlagerung des Herzens nach der Pneumonieseite hin feststellen. Die Lageveränderung ist nur temporär; sie dauert hauptsächlich nur so lange als die Pneumonie. Man kann jedoch, wie in Fall IV und VII, noch eine Zeit nach dem Verschwinden der physikalischen und röntgenologischen Pneumonesymptome eine abnorme Herzlage nachweisen. In sämtlichen Fällen konnte jedoch bald nach der Resolution der Pneumonie ein Rückgang des Herzens in seine Normallage festgestellt werden. Bei Fall VI konnte man gleichzeitig mit der Entwicklung der Pneumonie die Wanderung des Herzens nach der Pneumonieseite, und gleichzeitig mit der auftretenden Resorption der Pneumonie den Rückgang in die Normallage beobachten; in diesem Falle geschah die Verschiebung des Herzens erst einige Tage nach der Manifestation der Pneumonie. Bei den drei letzten Fällen konnte ich mich bei der Durchleuchtung davon überzeugen, dass die Lageveränderungen des Herzens unabhängig von den Respirationsphasen sind; das Herz verschiebt sich nicht während der Atmung.

Wir kommen nun zu der Frage des Mechanismus der Ent-

stehung dieser pneumonischen Herzverlagerung. Die normale Herzlage, bei der der grössere Teil des Herzens links von der Mittellinie zu liegen kommt, ist durch die innerhalb des Thorax bestehenden Raumverhältnisse und den respiratorischen Druck bedingt. Ändert sich nun der Druck in irgend einer Richtung, kommt eine Verschiebung des Herzens nach der einen oder der anderen Seite zustande, je nach der Art dieser Druckveränderung. Verändert sich das Volumen der in einer Thoraxhälfte liegenden Organe in der einen oder anderen Weise, geschieht gleichzeitig eine Verschiebung des Herzens und des Mediastinums nach derjenigen Seite, wo mehr Raum ist.

Die Druckverhältnisse im Pleuraraume dürften nach meiner Meinung eine geringere Rolle bei der Entstehung der pneumonischen Herzverlagerung spielen. Es kann sich hier nicht um einen Überdruck auf der kranken Seite wie bei Pneumothorax oder Pleuraexsudat handeln, weil das Herz ja nach der kranken Seite hin verlagert ist. Dies müsste einen geringeren Druck auf der kranken Seite als auf der gesunden voraussetzen wie bei einseitigen Bronchostenosen, um welch analoges Phänomen es sich hier kaum handeln kann. Bekanntlich rücken bei einseitigen Bronchostenosen Herz und Mediastinum beim Inspirium nach der stenosierten Seite, beim Expirium zurück in die Mittelstellung. Eine solche Auffassung über die Herzverlagerung bei Pneumonie liegt nahe, da hier ähnliche Bedingungen vorliegen wie bei Bronchostenose. In beiden Fällen kommt eine mangelhafte respiratorische Erweiterung der kranken Lunge zustande, wobei der inspiratorische Druck auf dieser Seite geringer wird als auf der anderen. Das Verhalten des Herzens bei der Respiration schliesst jedoch eine solche Deutung aus. Bei der Durchleuchtung dieser Kinder war das Herz respiratorisch nicht verschieblich.

Es handelt sich also hier um eine von der Respirationslage unabhängige Herzverschiebung. Man könnte diese vielleicht so erklären, dass das Volumen der innerhalb der beiden Thoraxhälften liegenden Organe oder das Raumvolumen der beiden Thoraxhälften durch die Pneumonie verändert wird. Eine Verminderung der kranken Seite infolge von Pneumonie

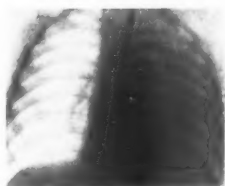


Fig. 1.

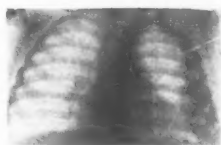


Fig. 2.



Fig. 3.



Fig. 4.

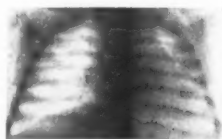


Fig. 5.

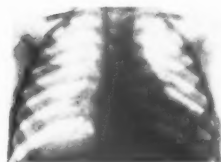


Fig. 6.

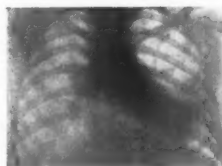


Fig. 7.

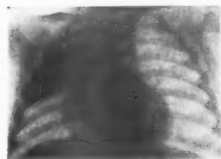


Fig. 8.

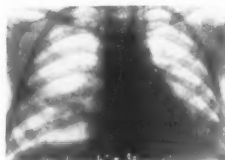


Fig. 9.

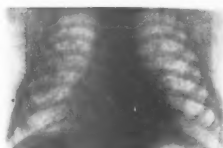
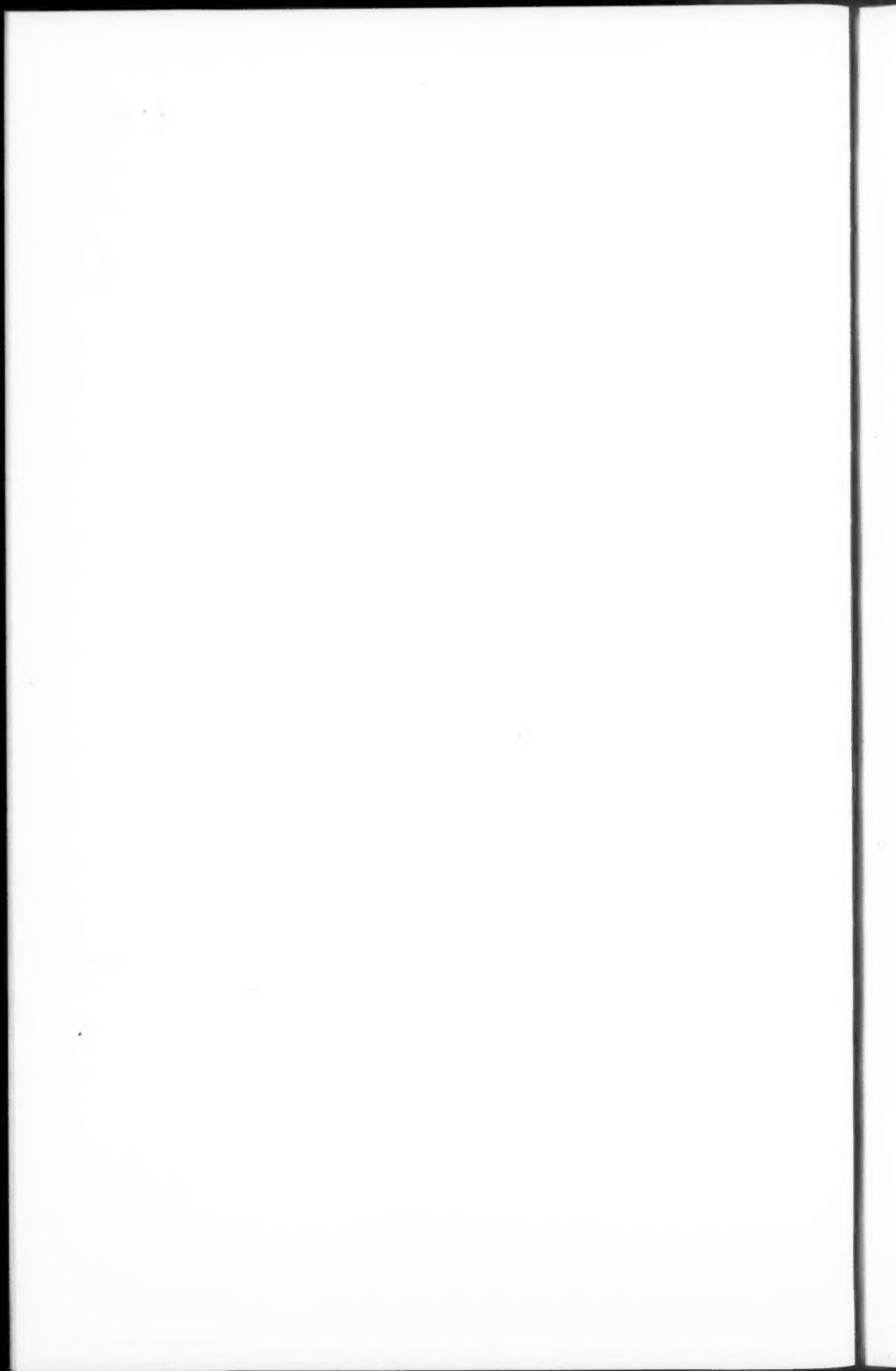


Fig. 10.



sieht man bei chronischen, schrumpfenden Prozessen. Hier handelt es sich jedoch nicht um einen schrumpfenden Prozess. Wäre dies der Fall, dürfte das Herz nicht so genau der Entwicklung der Pneumonie folgen und nach deren Resorption wiederum in seine Normallage zurückkehren. Die pneumonische Infiltration der einen Lunge pflegt auch keine Verminderung dieses Organes mit sich zu führen. THOENESS glaubt jedoch eine absolute Verkleinerung der pneumonischen Lunge nachgewiesen zu haben, teils hervorgerufen durch die Pneumonie als solche, teils durch die mit einer Pneumonie eingehenden Atelektasen in den umgebenden Lungenpartien. Über einen Sektionsfall gibt er an, dass das Volumen der Lunge der kranken Seite durch Atelektasenbildung auf dieser Seite und durch »ausgedehnte Blähung» auf der gesunden vermindert war. Merkwürdigerweise sieht THOENESS vollkommen von der letzteren Tatsache ab, ebenso davon, dass die gesunde Lunge absolut vergrößert und die kranke nur relativ verkleinert sein kann. Von diesem Verhalten bin ich ausgegangen, als ich die Herzverschiebung bei einseitiger Pneumonie zu erklären versuchte. Eine absolute Verkleinerung konnte ich bei keinem Falle von Pneumonie mit Sicherheit anatomisch feststellen. Dass hingegen die gesunde Lunge bei ausgedehnter einseitiger Pneumonie ihr Volumen vergrößert ist, ist eine sozusagen alltägliche Erscheinung. Die Vergrößerung wird durch Emphysem in den infiltrationsfreien Lungenpartien hervorgerufen. Bei kleinen Kindern sind diese kompensatorischen Emphyseme vielleicht besonders stark und treten hier leichter auf (siehe unten). Bei mehreren meiner Fälle konnte ich klinisch und röntgenologisch ein starkes Emphysem in der gesunden Lunge nachweisen: Fehlen der absoluten Herzdämpfung, Verschiebung des Diaphragmas und der Lungenränder nach abwärts, Emphysemzeichnung in der gesunden Lunge, u. s. w. Über die referierten Fälle habe ich keine anatomische Kontrolle, aber in anderen zur Sektion gekommenen Fällen, habe ich in dieser Hinsicht oft Beobachtungen machen können. Die emphysematöse Blähung kann auch dazu Veranlassung geben, dass das Herz noch mehrere Wochen nach

der Pneumonie in seiner abnormen Lage verbleibt, da es sicher eine Zeit dauert, bis das Emphysem verschwindet. Das schliesst jedoch nicht aus, dass komplizierende Atelektasenbildungen in der Pneumonielunge vorkommen können, und so zu einer Vermehrung des Missverhältnisses zwischen dem Raum der gesunden und der kranken Thoraxhälfte beitragen. Nach meiner Meinung jedoch spielt die durch Emphysem vergrösserte Lunge die Hauptrolle.

Nach den Erfahrungen zu urteilen, die ich über dieses Phänomen habe, scheint es mir als ob dasselbe wenigstens bei Kindern nicht zu selten wäre. Es tritt, wie ich oben hervorgehoben habe, gewiss nicht in allen Fällen von einseitiger Pneumonie auf, aber bei Kindern im ersten Lebensjahre ist es sehr häufig, was auch daraus hervorgeht, dass mein Material hauptsächlich aus Säuglingen besteht. Erwachsene hatte ich nicht Gelegenheit zu untersuchen, aber nach allem zu urteilen dürfte dieses Phänomen bei diesen viel ungewöhnlicher sein; andernfalls wäre es sicher nicht der Aufmerksamkeit der Internisten entgangen. Dass es bei Säuglingen um so Vieles häufiger ist (THOENESS' sämtliche 11 Fälle waren Säuglinge), muss mit den für dieses Alter eigentümlichen Verhältnissen, z. B. der leichteren Verschieblichkeit des Mediastinums, den engen Raumverhältnissen im Thorax, der geringen Grösse der Lungen, bezw. der Respirationsflächen verglichen mit dem Bedarf nach Gasaustausch, der sich ja deutlich in der frequenteren Atmung der Säuglinge zu erkennen gibt, u. s. w., zusammen hängen. THOENESS hat besonders die mangelhafte Ausbildung von elastischem Gewebe in den Lungenalveolen während des Säuglingsalters hervorgehoben, wodurch nach seiner Auffassung das Entstehen von Atelektasen begünstigt wird.

Die klinische Bedeutung dieses Phänomenes liegt in der Verwechslung mit schrumpfenden Lungen-Pleuraerkrankungen.

Ein Fall von geburtstraumatischer Querschnittsläsion des Rückenmarkes.

Von

HARALD BELFRAGE.

II. Assistent.

K. G., 4 Jahre und 5 Monate alt. Hereditär nichts von Belang. Das Mädchen ist Zwillingsskind und hat ausser dem Zwillingssbruder, der immer gesund war, keine Geschwister. Die Entbindung ging spontan und ohne Schwierigkeiten von Statten. Es wurde als zweite der Zwillinge in II. hinterer Hinterhauptslage geboren; war gleich nach der Geburt gesund und lebhaft. Geburtsgewicht 2,490 Gramm; Länge 47 cm; Kopfumfang 35,5 cm. Die Ernährung war Brustmilch, bezw. zum Teil Zwiemilcher-nährung. Das Kind entwickelte sich im Grossen und Ganzen, was Gewicht und Länge betraf, normal. Es dauerte aber nicht lange, so bemerkte die Mutter, dass das Kind die Beine nicht wie ein gesundes Kind bewegte, eine Beobachtung, welche besonders durch den Vergleich mit den lebhaften Beinbewegungen des gesunden Bruders auffiel. Seit der Geburt waren die Beine des Kindes ruhig gelegen; gewiss rührte es dieselben manchmal, aber die Bewegungen waren klein, wurden langsam und ohne Kraft ausgeführt; die Armbewegungen waren immer lebhaft. Nach dem Grade der normal zu gewärtigenden Entwicklung der statischen Funktionen trat die Lähmung der unteren Extremitäten um so deutlicher hervor, und es zeigte sich bei der Patientin auch eine Lähmung der Bauch- und Rückenmuskulatur. — Im Alter von einem Jahr konnte sie weder sitzen, noch auf die Beine stützen. Zu dieser Zeit aber konnte sie, auf dem Bauche kriechend, sich mit Hilfe der Arme fortbewegen. Sie lernte nun immer mehr

sich der Arme zu bedienen; bald konnte sie aufrecht sitzen, und nach einigen weiteren Monaten sich auch aus der liegenden Stellung aufsetzen, doch nur mit kräftiger Zuhilfenahme der Arme. Sie konnte nie auf die Beine stützen. An irgend welchen subjektiven Beschwerden hat das Mädchen nie gelitten. Intelligenz war immer gut entwickelt. Das Kind hatte Pertussis und Varicellae gehabt, sonst jedoch keine interkurrenten Krankheiten.

Pat. wurde im Gothenburger Kinderkrankenhaus in der chirurgischen Abteilung vom 17. März 1921 bis 1. März 1922, dann in der medizinischen Abteilung vom 1. März bis 12. Juli, und vom 7. September bis 17. November 1922 gepflegt.



Fig. 1.

Die statischen Funktionen, Paresen und Reflexe verhielten sich während dieser langen Beobachtungszeit unverändert und gleich wie jetzt. Wahrscheinlich lagen auch damals Sensibilitätsstörungen vor; sie reagierte nämlich auffallend wenig auf Stecknadelstiche an Stamm und Beinen. Sie wurde wieder in die medizinische Abteilung des Kinderkrankenhauses am 22. Januar 1923 aufgenommen.

Status praesens: Ziemlich zart gebautes Mädchen mit gut ausgebildetem Unterhautfettgewebe und gesunder Hautfarbe; ausgezeichneten Allgemeinzustand. Die psychische Entwicklung war für dieses Alter besonders gut. Lebhaftes Mimik; keine Augenmuskelsymptome; keine Facialisparesie. Zungenbeweglichkeit normal.

Kaumuskulatur kräftig. Hals-, Schulter- und Armmuskulatur gut entwickelt mit normalem Tonus und gut entwickelter grober Kraft. Die Bauchmuskeln sind sehr schlaff und paretisch; bei sitzender Stellung Vorstehen des Bauches infolge Schwere der Bäucheingeweide. Pat. kann sich ohne Hilfe der Arme nicht aufsetzen; versucht sie dieses, führt es nur zum Vorbeugen des Kopfes; mit Hilfe der Arme kann sie sich jedoch aufsetzen, wobei die ganze Arbeit von den Armen geleistet wird. Die langen Rückenmuskeln sind stark paretisch; das Kind sitzt meistens, und zwar auf eine besondere Art: die Beine unter sich geschlagen, so dass das Gesäss auf den Füßen aufruht, der Rücken nimmt eine starke Kyphosestellung ein, und der vorstehende Bauch und der

Thoraxrand lagern sich auf die Oberschenkel. Pat. kann ohne Aufstützen nicht gerade sitzen. Bei Versuch, mit vorgestreckten Beinen — ohne Hilfe der Arme — zu sitzen, fällt sie nach vorne (Fig. 1). Die Rippeninterstitien sind etwas tiefer als normal. Die Atmung ist abdominal. Auch die Muskulatur der unteren Extremitäten ist hochgradig paretisch. Das Kind kann aber doch die Beine bewegen; alle Gelenke sind bewegbar, aber mit herabgesetzter grober Kraft. Am besten entwickelt sind die Flexoren der Ober- und Unterschenkel; das linke Bein ist im ganzen etwas schwächer als das rechte. Die Muskulatur der Unterschenkel ist sehr schlaff, die der Oberschenkel hat ziemlich guten Tonus. In beiden Sprunggelenken ausgesprochene Hyperflexibilität. In den Hüftgelenken besteht eine geringe Adduktionskontraktur, sonst keine Kontraktur. Das Mädchen kann nicht auf den Beinen stehen und braucht starke Hilfe, um auf die Beine stützen zu können; dabei kreuzen sich die Beine (Fig. 2). Mit kräftiger Stützung kann es auch vorwärts gehen, wobei die Beinbewegungen sehr unsicher und ungeschickt sind. Auf den Füßen sitzend ist schnelle Fortbewegung möglich; dabei wird nahezu die gesamte Arbeit von den Armen geleistet.



Fig. 2.

Auch die Sensibilität weist bedeutende Störungen auf. Von einer durch die zweite Rippe vorne und die Spina scapulae rückwärts gelegene Ebene nach abwärts ist der Schmerzsinne aufgehoben; das analgetische Gebiet erstreckt sich auch über die Axillen und die oberen Hälften der medialen Seiten der beiden Oberarme (Fig. 3). Die Grenze zwischen dem analgetischen Gebiet und dem darüber liegenden ist scharf. Die Intensität der Analgesie nimmt kaudalwärts etwas ab, ist aber auch an den Füßen sehr deutlich. Auch Berührungs- und Temperatursinn sind im selben Gebiete deutlich herabgesetzt, doch nicht so stark, wie der Schmerzsinne. Die Patellarreflexe sind gesteigert, ebenso die Achillessehnenreflexe. Starker doppelseitiger Fussclonus. Babinski und Oppenheim sind auf beiden Seiten positiv. Die Bauch-

reflexe sind schwer auszulösen, doch kann man sie alle drei auf beiden Seiten mit kräftigen Reizen hervorrufen. Periostreflexe an Radius und Ulna sind vorhanden und nicht gesteigert. Die Pupillen reagieren normal für Licht und Ackomodation. Augenhintergrund o. B.



Fig. 3.

Extremitäten, Parese der Rücken- und Bauchmuskulatur, einer bedeutenden Sensibilitätsherabsetzung von costa II abwärts und Incontinentia urinæ et alvi.

Die Sensibilitätsstörungen lagen wahrscheinlich schon bei dem früheren Aufenthalt im Krankenhaus vor. Ein so markantes Untersuchungsergebnis betrifft Sensibilität wie jetzt

Die elektrische Untersuchung des nervus peroneus, der mm. quadriceps femoris, peroneus und gastrocnemius beiderseits ergab Reaktion für faradischen Strom und schnelle Zuckungen für galvanischen Strom (K. S. Z.) von 1,5 bis 2,5 Milliampères Stärke.

Vollständige Incontinentia urinæ. Häufiger unwillkürlicher Faecesabgang. Lumbalpunktion: Anfangsdruck 160 mm; Pandy neg. Nonne neg.; 2 mononukleäre Zellen im mm³; Wirbelsäule röntgenologisch normal. Kein Decubitus. Innere Organe o. B., Urin o. B.; Wassermanns Reaktion in Blut und Lumbalflüssigkeit neg.; Tuberkulinreaktionen neg. —

Hier handelt es sich also um ein 4 1/2-jähriges Mädchen, welches von Geburt an eine Lähmung der Beine hatte und jetzt eine typische Querschnittsläsion des Rückenmarkes aufweist mit spastischer Parese der unteren

konnte damals nicht gewonnen werden, da alle Untersuchungen, die die Mitwirkung des Mädchens beanspruchen, durch Eigensinn und Launenhaftigkeit des Kindes erschwert und nahezu unmöglich gemacht worden waren. Jetzt ist Pat. gefügiger und man kann ihre Aufmerksamkeit während der Untersuchung ziemlich gut fesseln; auch jetzt waren doch die Sensibilitätsuntersuchungen trotz der guten psychischen Entwicklung des Mädchens mit Schwierigkeiten verbunden, und eine Unzahl von Untersuchungen waren nötig, bis zuverlässige Resultate erreicht werden konnten. Ich vermute daher, dass die Ungleichheit in den Ergebnissen der Sensibilitätsprüfungen bei den beiden zeitlich auseinanderliegenden, in unserer Anstalt vorgenommenen Untersuchungen nicht so zu deuten sind, dass die Störungen zugenommen hätten. Weiter ist zu bemerken, dass die übrigen Symptome des Nervensystems nicht vorgeschritten sind, ein Verhalten, durch welches die Annahme bekräftigt wird, dass die Sensibilitätsstörungen schon beim früheren Aufenthalte in der Anstalt bestanden haben, obwohl sie sich damals nicht deutlich nachweisen liessen.

Schlagende Gründe dafür, dass es sich um einen fortschreitenden Process handelt, liegen daher nicht vor, und das Symptomenbild muss durch eine seit Geburt bestehende Querschnittsläsion des Rückenmarkes bedingt sein. Die pathologisch-anatomische Ursache dieser Querschnittsläsion muss am wahrscheinlichsten in einer bei und durch die Entbindung zustande gekommenen Schädigung des Rückenmarkes zu suchen sein. Differentialdiagnostisch kann eigentlich nur ein Rückenmarkstumor oder eine Rückenmarksmisbildung in Betracht kommen. Ein Rückenmarkstumor wäre in diesem Falle congenital — eine einzig dastehende Seltenheit (siehe SCHLESINGER). Gegen einen Tumor spricht im übrigen das fehlende Fortschreiten des Processes während dieser 4 $\frac{1}{2}$ Jahre; ausserdem war der Verlauf vollkommen schmerzlos. Ein Rückenmarkstumor dürfte infolgedessen ausgeschlossen sein. Dasselbe gilt von einer Misbildung, weil, praktisch genommen, nur eine Spina bifida als Rückenmarksmisbildung bei lebensfähigen

Individuen vorkommen kann; in diesem Falle liegt aber keine *Spina bifida* vor.

Rückenmarkserkrankungen im Kindesalter sind, wenn wir die Poliomyelitis ausschliessen, bekanntlich seltene Erscheinungen, und dies gilt noch mehr von der Gruppe derjenigen Rückenmarkserkrankungen bei älteren Kindern, welche auf Geburtstraumen zurückzuführen sind. — Mehrere hierher gehörige Fälle sind jedoch publiziert worden, und zwar auch in den letzten Jahren einige casuistische Mitteilungen: KOOY, BEEVOR je 1 Fall; BURR 2 Fälle; CROTHERS 5 Fälle.

Was das Verhältnis zwischen Wirbelschädigungen und Rückenmarksschädigungen betrifft, teilt uns WARWICK in der von ihr gesammelten Statistik, welche sich auf 136 vollständige Sektionen stützt (es handelt sich um tot geborene oder kurz nach der Geburt gestorbene Kinder) mit, dass nur in 3 Fällen Wirbelbruch mit gleichzeitiger Zerreissung des Rückenmarkes vorlag, also in etwas über 2 Procent der Fälle; sie nennt keinen Fall von isolierter Rückenmarksverletzung, und da sie angibt, dass die Sektionen vollständig waren, muss man annehmen, dass solche Verletzungen in ihrem Material nicht vorlagen, wenigstens nicht makroskopisch.

Im Gegensatz zu dieser Statistik, wo Rückenmarksverletzungen ohne Wirbelbeschädigung nicht vorlagen, stehen die oben erwähnten, in der Litteratur angegebenen Fälle. Nur in einem von diesen (BEEVOR's Fall) fand man bei der Sektion eine Wirbelschädigung, nämlich eine Dislocation der Wirbelkörper zwischen Th III und Th IV, mit Zerstörung des Rückenmarkes. In allen 8 übrigen Fällen war die Wirbelsäule bei der Sektion oder bei der Röntgenuntersuchung normal. — Auch in dem von mir besprochenen Fall ist das Rückgrat röntgenologisch normal. — Dass Wirbelbeschädigungen gewöhnlicher in Fällen sind, wo das Kind in Anschluss an die Entbindung gestorben ist, hat natürlicherweise seinen Grund darin, dass diese Fälle von Entbindungsschädigungen einem stärkeren Trauma ausgesetzt waren, was Veranlassung zu tödlichen cerebralen Komplikationen gegeben hat.

Dass Kinder, welche mit Rückenmarksläsion auf die Welt

kommen, im Allgemeinen kein hohes Alter erreichen können, ist selbstverständlich. KOOY gibt an, dass er in der Litteratur nicht einen einzigen Fall gefunden habe (seinen eigenen Fall ausgenommen), wo das Kind ein höheres Alter als 6 Monate erreicht hat. Die von BEEVOR und BURR beschriebenen Fälle starben wohl in dem Alter von einigen Monaten, aber CROTHERS' Fälle waren sämtlich am Leben und zwar in einem Alter von bezw. 1 Jahr, 13 Monaten, 2 Jahren, 3 Jahren und 12 Jahren; und in dem von mir beschriebenen Fall ist der Allgemeinzustand noch ausgezeichnet im Alter von 4 $\frac{1}{2}$ Jahren.

Was den Ort der Schädigung im Rückenmarke betrifft, so scheint dabei das Thorakal- und Cervikalmark diesen Schädigungen ungefähr in gleicher Masse ausgesetzt gewesen zu sein. Thorakalmarksläsionen liegen in 3 der CROTHERS'schen Fälle vor und in den Fällen BEEVOR und KOOY. Das Cervikalmark ist Sitz der Schädigungen in den 3 von WARWICK gefundenen Wirbelkörper-Rückenmarksläsionen und in einem der CROTHERS'schen und wenigstens in dem einen der BURR'schen Fälle; in meinem Fall liegt wahrscheinlich eine Verletzung vor, bei der das höchste Segment auf der Grenze zwischen Cervikal- und Thorakalmark war.

Von grossem Interesse ist die Rolle, welche die Kindeslage bei dem Entstehen von Entbindungsschäden der Wirbelsäule und des Rückenmarks spielt. In sämtlichen oben angeführten neun Fällen handelt es sich entweder um Steiss- oder Fusslage, und RUGE hat Wirbelverletzungen bei 8 Fällen von 64 gefunden, wo der Tod im Anschluss an eine Entbindung in Steisslage erfolgt war, d. i. 12 $\frac{1}{2}$ Procent. Diese Angaben beleuchten das u. a. von CROTHERS hervorgehobene Verhalten, dass die Steiss- und Fusslage in bedeutend höherem Grade als die Kopflage Rückenmarks- und Wirbelverletzungen zur Folge haben. Der von mir dargestellte Fall, der in normaler Hinterhauptlage geboren wurde, ist in dieser Hinsicht eine Seltenheit.

In diejenigen Fällen, wo keine Wirbelbeschädigung vorliegt, ist die geburtshilffliche Rückenmarksschädigung in erster Linie auf Blutungen des Rückenmarkes oder dessen Häute

zurückzuführen. Ruptur oder Laceration des Rückenmarkes innerhalb des unbeschädigten Rückgrates soll auch vorkommen können. Blutungen haben in den meisten Fällen wohl ihre Ursache in einer Asphyxie. Asphyxie ist ja bekanntlich ein Erstickungszustand, bei welchem u. a. auch die Neigung zu Blutungen folgt. WARWICK publiziert einige Ziffern, welche diese Frage berühren. Ausser ihren 136 vollständigen Sektionen hat sie 64 Fälle, wo die Sektion insoferne unvollständig war, als in 63 Fällen das Gehirn nicht untersucht wurde und dies nur in einem Falle geschah. In ihrer ganzen Serie von 200 Fällen fand sie dasjenige, was sie »hämorrhagische Diathese« nannte, in 41 Fällen, also etwa 20 Procent; und in ihren 53 Fällen von interkraniellen Blutungen waren nicht weniger als 20 verbunden mit Blutungen in anderen Organen. — Diese Ziffern zeigen die Bedeutung der Asphyxie für die Warwick'schen Fälle, denn wahrscheinlich decken sich die Begriffe Asphyxie und hämorrhagische Diathese in ihrem Materiale.

In STOLTZENBURG's 75 Sektionsfällen, welche an Asphyxie gestorben waren, waren 8 Fälle der toten Kinder in Steisslage geboren; in über 10 Prozent der asphyktisch geborenen Kinder ihrer Serie war also die Schädigung bei Steisslage entstanden. Ausser durch Asphyxie können natürlich Blutungen im Rückenmark bei Steisslage auch auf rein mechanischem Wege hervorgerufen werden durch die verschiedenen Entbindungsmanipulationen bei Steisslage; und besonders CROTHERS schreibt diesem mechanischen Moment die grösste Bedeutung für das Entstehen der Rückenmarksschädigungen bei Entbindungen in Steisslage zu.

In dem von mir beschriebenen Falle lag weder eine Steisslage noch Asphyxie vor, und, nach der Sachlage zu urteilen, ist das Rückgrat unbeschädigt. Das Mädchen ist jedoch ein Zwillingskind und wurde als zweites der Kinder geboren. Die Entbindungsarbeit bei einer Zwillingsgeburt ist bekanntlich im Allgemeinen schwerer und länger dauernd, als bei gleichartiger einfacher Entbindung, und man kann sich vorstellen, dass in irgend einem Stadium der Entbindung solche abnorme Druckverhältnisse in Utero entstanden sind, dass eines von den in

diesem Alter sehr dünnwandigen Gefäßen im Rückenmarke des Mädchens gesprengt wurde und eine Blutung verursacht hat; das durch die Hämatomyelie zerstörte Nervengewebe wurde hernach durch Bindegewebe und Gliagewebe ersetzt.

Das Mädchen wird natürlich Invalid bleiben, aber eine weitere Verschlimmerung ist unwahrscheinlich, und, solange Pat. von Komplikationen in Form von Cystopyelitis und Pneumonie frei bleibt, liegt auch keine Gefahr für ihr Leben vor.

Litteraturverzeichnis.

BEEVOR, Brain 1902, vol. 25.

BURR, Americ. Journ. of Dis. of Childr. 1920, vol. 19.

CROTHERS, Americ. Journ. of Med. Sc. 1923.

KOBY, Journ. of nerv. and ment. Dis. 1920, vol. 52.

WARWICK, Amer. Journ. of Dis. of Childr. 1921, vol. 21.

SCHLESINGER, Beiträge zur Klinik der Rückenmarks- und Wirbeltumoren,
Jena 1898.

STOLTZENBURG, cit. Crothers.

RUGE, cit. Crothers.

10.5
20.2

ACTA PÆDIATRICA



REDACTORES:

C. E. BLOCH TH. FRÖLICH AXEL JOHANNESSEN
KÖBENHAVN KRISTIANIA KRISTIANIA

I. JUNDELL A. LICHTENSTEIN CARL LOOPT
STOCKHOLM STOCKHOLM BERGEN

E. LÖVEGREN S. MONRAD
HELSINGFORS KÖBENHAVN

WILH. WERNSTEDT ARVO YLPPÖ
STOCKHOLM HELSINGFORS

Vol. III. Fasc. 2

15: II. 1924

Almqvist & Wiksells Boktryckeri-Aktiebolag

UPPSALA 1924

Dup. U. of C.
Oh.

WILLIAM PALMER LUCAS, M. D.
UNIVERSITY OF CALIFORNIA HOSPITAL
SAN FRANCISCO

ACTA PÆDIATRICA

EDITOR PROFESSOR I. JUNDELL

3 ARTILLERIGATAN, STOCKHOLM

The 'ACTA PÆDIATRICA' contain articles relating to pediatrics. These articles are published in English, French or German, according to the wishes of the author. Each number consists of about 6 printed sheets, 4 numbers forming a volume. The numbers will be issued as soon as the articles sent in can be printed. The 'Acta' is open to articles from foreign authors in all countries, if sufficient space can be found for them. Manuscripts are to be sent direct to the Editor, to whom also enquiries about the exchanging of papers are to be directed. The subscription should be forwarded to the Editor. Each volume costs 20 Swedish crowns or 25 shillings or 5 dollars.

ACTA PÆDIATRICA enthalten Arbeiten aus dem Gebiete der Kinderheilkunde. Die Arbeiten werden, je nach eigener Wahl des Verfassers, in deutscher, französischer oder englischer Sprache veröffentlicht. Jedes Heft enthält circa 6 Druckbogen; 4 Hefte bilden einen Band. Die Hefte erscheinen, je nachdem die in dieselben aufzunehmenden Aufsätze druckfertig vorliegen. Die Acta nehmen nach Möglichkeit auch Arbeiten ausländischer Verfasser aller Nationen auf. Manuskripte nimmt der Herausgeber entgegen, desgleichen Wünsche betreffs Austausch von Zeitschriften. Abonnementanmeldung bei dem Herausgeber. Preis pro Band 20 schwedische Kronen.

Les ACTA PÆDIATRICA contiennent des ouvrages du domaine de la pédiatrie. Les études sont publiées en français, anglais ou allemand au choix de l'auteur. Chaque fascicule contient env. 6 feuilles in -8°; 4 fascicules forment un volume. Les fascicules paraissent au fur et à mesure que les articles y destinés sont imprimés. Les Acta reproduisent, dans la mesure du possible, les articles d'auteurs étrangers de tous les pays. Les manuscrits doivent être expédiés à l'éditeur, à qui les demandes relativement à l'échange de journaux devront également être adressées. Abonnement chez l'éditeur. Prix par volume Cr. Suéd. 20 ou 40 Fr. francs.

ACTA PÆDIATRICA

SEP 6 '35

AUS DER UNIVERSITÄTS-KINDERKLINIK, GRAZ. VORSTAND: PROFESSOR
F. HAMBURGER.

Über Dysenterieagglutinationen bei Kindern.

Von

Dr. PAUL WIDOWITZ,

1. klin. Assistent.

Es dürften wohl die meisten Pädiater die Erfahrung gemacht haben, dass die innerhalb einer Dysenterie-Epidemie beobachteten Erkrankungsfälle eine grosse Vielgestaltigkeit des Symptomenbildes zeigen. Sie ist so weitgehend, dass es im Einzelfalle oft ausgeschlossen ist, aus den klinischen Symptomen allein eine Diagnose zu stellen. Die Vielgestaltigkeit der Symptome, die wir nicht nur bei der endemischen durch Flexner- und Y-Bazillen hervorgerufenen Ruhrform sondern auch bei Shiga-Kruse-Ruhr finden, bewegt sich innerhalb der Extreme einer *geringgradigen Verdauungsstörung* bis zu der unter *Intoxikationserscheinungen* verlaufenden Form. Ich glaube auch, wie aus den weiteren Ausführungen ersichtlich werden wird, zur Annahme berechtigt zu sein, dass in so und so viel Fällen die stattgehabte Infektion sich in keinerlei klinisch nachweisbaren Symptomen äussert und dennoch zu einer weitgehenden Veränderung in immunbiologischer Hinsicht führt. Diese Tatsache der Vielgestaltigkeit des Symptomenbildes ist besonders dann kritisch, wenn die *ersten die Epidemie* einleitenden und auslösenden Fälle diese Abweichung zeigen und daher in prophylaktischer Hinsicht nicht berücksichtigt werden können. Die bisherigen Bestrebungen der Kliniker und Bakteriologen, die Ätiologie der häufigsten Form der einheimischen Ruhr, die durch Flexner und Y hervorgerufen ist und der wir

unser besonderes Augenmerk zuwenden wollen, aufzudecken, scheitert weiters an der *Unverlässlichkeit der bakteriologischen Dejektuntersuchung*. Auch die strengst gewahrten Cautelen bei Anstellung der Stuhlprobe, die Verarbeitung der Dejekte unmittelbar am Krankenbette, Isolierung von Schleimflocken, konnte an der Unverlässlichkeit nichts ändern. Wir konnten mit kaum 10 % positiv bakteriologischen Stuhlproben bei klinisch und später serologisch eindeutigen Fällen rechnen. Über ein noch ungünstigeres Ergebnis berichtet SLAVIK (52), der unter 115 Fällen klinischer Ruhr nur 3 positive Dejektproben verzeichnen konnte. Das Streben nach frühzeitiger Klärung der Ätiologie wurde dringend, seit JEHLE (22), SIEGEL (50), KNÖPFELMACHER (24) und Andere nachgewiesen haben, dass so manche harmlos scheinende Sommerdiarrhoe eine durch einen der beiden »ungiftigen« Dysenterie-Bazillen (Y und Flexner) hervorgerufene Erkrankung ist und den Ausgangspunkt für schwere Epidemien von Flexner- und Y-Ruhr bilden kann. Es ist hinlänglich bekannt, dass diese Bakterien im Kulturverfahren zwar keine wahrnehmbaren Toxine bilden, im klinischen Sinne jedoch eher *giftig wie ungiftig* sind. Auch ergibt die Obduktion gewöhnlich ein eindeutiges Bild einer Ruhr. Diese Umstände veranlassen mich zu erklären dass diese beiden Ausdrücke, »*ungiftige Stämme* und *Pseudodysenterie*« mit den klinischen Erfahrungen unvereinbar sind.

Auch die von der Agglutinationsprobe erwartete Klärung des ätiologischen Momentes konnte die daran geknüpften Erwartungen nicht erfüllen. Die nicht vor Beginn der 2. Woche einsetzende Agglutininbildung verliert der Reaktion leider nur die theoretische Bedeutung der nachträglichen Sicherung der Ätiologie (retrospektiv). Sie konnte also nichts zur Frühdiagnose, auf die es aus prophylaktischen Gründen ankommt, beitragen. Und dennoch haben wir angestrebt aus der Agglutinationsprobe alles das herauszuholen, was für die Diagnose zu verwerten war und was der Klärung gewisser strittiger Fragen auf theoretischem und praktischem Gebiete zweckdienlich war. Unser Hauptaugenmerk richteten wir eben, wie gesagt, auf die Ruhrerkrankungen, welche durch

Flexner und Y hervorgerufen wurden, und wählten besonders jene Fälle, deren voraussichtlich längerer Spitalsaufenthalt uns die Beobachtung des agglutinatorischen Verhaltens vor, während und nach einer nicht all zu selten zu erwartenden Endemie Gewähr leistete.

In unser Untersuchungsmaterial bezogen wir ferner alle anamnestisch bisher ruhrfreien, sowie jene Ruhr infizierten Individuen ein, die am Tage der Agglutination und mehrere Monate bis Jahre zuvor kleinerlei Darmstörungen aufwiesen. Unsere Untersuchung umfasst 240 Fälle aller Altersgruppen.

Ich habe auf Anregung des Vorstandes der Klinik, der im Gegensatz zu den meisten Bakteriologen den Standpunkt vertrat, dass die »Normalagglutinine« der Ausdruck einer stattgehabten Infektion sei, die Untersuchung mit Rücksicht auf diesen Standpunkt nach folgender Methodik angestellt.

Die Agglutination wurde in einem Titer von 1:10 bis 1:640 angestellt. Als positiv bezeichneten wir nach dem von den neuesten Autoren übernommenen Vorschlag DÜNNER'S (7) nur die makroskopisch sichtbare grobflockige Agglutination mit einer noch näher unten zu beschreibenden Einschränkung und Erweiterung, die besonders für die Frühdiagnose von Bedeutung ist. Auch die Höhe des Agglutinationstiters, die für uns nach den heute ziemlich allgemein geltenden Regeln bei Erwachsenen für die »giftarmen« Dy-Stämme mit mindestens 1:100 anzusetzen ist, muss nach den folgenden Erörterungen eine entsprechende Korrektur für das früheste Kindesalter erfahren. Die Agglutinationsröhrchen verblieben wegen der Unbeweglichkeit der Bakterien durchschnittlich 12 Stunden im Thermostaten, um nach Herausnahme sofort abgelesen zu werden. Ein weiteres Ablesen nach 24 oder 48 Stunden zeigte keine wesentliche Veränderung des 1. Agglutinationsergebnisses. Die Stämme selbst stammten von Grazer hygienischen Institut. (Vorstand Hofrat Prof. Dr. PRAUSNITZ.)

Die unter diesen Cautelen angestellten Agglutinationen legten uns zuerst die Beantwortung der Frage der Spezifität der Reaktion und der Bedeutung der Normal-Agglutinine auf. Wenn man auch die Spezifität der Agglutinine für Y und

Flexner ziemlich allgemein als wahrscheinlich annimmt, so verlangt man doch noch immer die Erhärtung dieser Annahme durch das Beweisverfahren. BAUER, ELLENBECK und FROMME (2) meinen: »dass gegenwärtig klinisch gesunde Kinder irgend einmal eine objektive Erkrankung durchgemacht haben, die zur Bildung von Agglutininen führte. Wenn diese Annahme auch wahrscheinlich ist, so beweist sie nicht den inneren Zusammenhang zwischen positiver Reaktion und Erkrankung. Die Frage nach der Spezifität ist hier zu entscheiden aus dem Verlauf der Agglutinations-Kurve. Leider stehen umfangreich Untersuchungen nicht zur Verfügung.« Die oben erwähnten Autoren verlangen also eine Agglutinations-Kurve, die das Fehlen von Agglutininen vor der Dysenterie-Erkrankung, das Auftreten von solchen während der Erkrankung und ein Absinken derselben nach der Erkrankung zum Titer der Normal-Agglutinine zum Ausdruck bringt. Als klinische Ruhr-Erkrankungen liessen wir nur die gehäuften, kleinstmassigen, blutigschleimigen, eitrigen Stuhlentleerungen gelten, wobei wir gezwungen waren beim Versagen der bakteriologischen Dejekt-Untersuchung im weiteren Verlauf unserer Beobachtungen auf dieselbe zu verzichten. Es ist mir, wie aus dem Folgenden ersichtlich werden wird, gelungen den experimentellen Nachweis zu erbringen, dass bisher ruhrfreie Individuen keine Agglutinine führen, um sie erst mit der Erkrankung zu erwerben. Wie aus folgendem hervorgehen wird (Tabelle I) ist es mir geglückt bisher ruhrfreie Fälle zu finden, die bei Einbringung ins Spital keine Agglutinine führten und während des weiteren Spitalaufenthaltes eine Ruhr durchmachten. Die nach der Erkrankung nachgewiesenen Agglutinine erreichten kaum den Titerwert der Normalagglutinine. Bei unserer Untersuchungs-Anordnung war es möglich 9 solcher Fälle zu erfassen, die die Forderung von ELLENBECK und FROMME erfüllen.

Die Tabelle I besagt in erster Linie, dass die Bildung der Agglutinine abhängig ist von einer stattgehabten Erkrankung und dass die nach der Erkrankung übrig bleibenden Agglutinine wohl den so genannten Normal-Agglutininen entsprechen

Fortl. Nr.	Prot. Nr.	Agglutinatorisches Verhalten vor der Erkrankung ¹		Tag der Blutentnahme	Agglutinatorisches Verhalten während der Erkrankung		Tag der Blutentnahme	Agglutinatorisches Verhalten nach der Erkrankung		Anmerkung
		Flex-ner	Shiga-Kruse		Flex-ner	Shiga-Kruse		Flex-ner	Shiga-Kruse	
1	53	0	0	0	0	0	18.	1:160	0	Krankheit abortiv, nur 48 Stunden gewährt
2	59	0	0	0	30	1:40	45	1:40	0	—
3	38	0	0	0	8	0	—	—	—	Siehe Tabelle III. Nr. 3, 4.
4	106	0	0	0	13	0	—	—	—	—
5	109	0	0	0	14	0	—	—	—	—
6	143	1:40 angedeutete Sternfigur	0	0	14	1:320	18	0	0	Am Tage der letzten Blutentnahme Ex-itus
7	98	0	0	0	2	1:160	11	1:160	0	—
8	177	0	—	0	2	schwach fragl. 1:40	15	1:160	—	fragl.
9	210	0	—	0	Nicht angesetzt		35	1:20	—	0

¹ Beziehungsweise während der Erkrankung zu einer Zeit, da noch keine Agglutinine nachweisbar durch die grobflockige Verklumpung.

dürften. Dementsprechend wären die Normalagglutinine richtiger als spezifische Restagglutinine zu bezeichnen und aufzufassen. Führen wir uns den biologischen Vorgang vor Augen. Bekanntlich antwortet jeder Organismus auf die Einbringung des Antigens mit der Bildung von Antikörpern nicht nur in dem Masse, als es zur Bekämpfung des Antigens notwendig erscheint, sondern auch im Übermass. Und die im Übermass gebildeten nicht abgesättigten Antikörper verbleiben nach Ablauf der Erkrankung in entsprechend niedrigerem Titer als Rest-Antikörper, in unserem Falle als Rest-Agglutinine. Sie werden durch Reinfektion in ihrem Titerwerte erhöht oder bei Ausbleiben einer Reinfektion zu einem kaum oder nur schwach nachweisbaren niederen Wert erniedrigt. Dass die Anwesenheit von »Normal-Agglutininen« die zwingende Folge einer stattgehabten Infektion bzw. einer Erkrankung mit einem homologen endemischen Infektionserreger ist, geht weiters aus dem Umstande hervor, dass nach Angabe der meisten Autoren (KRAMAR (36), PFAUNDLER (44)) das frühe Kindesalter fast keine Normal-Agglutinine führt. Das Fehlen der Agglutinine im frühesten Kindesalter dürfte wohl auf den Umstand zurückzuführen sein, dass der noch nicht mobile Säugling vor der Infektionsgelegenheit eher geschützt ist, als das mobil gewordene Kind, das nicht nur vom Inficiens aufgesucht wird, sondern auch selbsttätig dasselbe aufsucht. Hingegen agglutiniert das normale menschliche Serum älterer Individuen entsprechend der wachsenden Zahl der Infektionsgelegenheiten wohl das einheimische Bakterium Coli, den *Pyocyaneus* und *Staphylococcus* usw., nicht aber den landfremden *Cholera-Vibrio* und den *Pest-Bazillus* (KOLLE-WASSERMANN) (28 b). Dass die Bildung von Normal-Agglutininen von der homologen Infektion abhängt, erhellt weiter aus der uns von JEHLE (22) übermittelten Tatsache, dass der junge Säugling als erstes Agglutinin das für das Bakterium Coli bildet, mit dem er im Allgemeinen die erste Bekanntschaft macht. Wie denn anders als auf diese biologische Weise sollten wir uns das Vorhandensein der Restagglutinine erklären? Es müsste den sein, dass die Wissenschaft der Lehre von der *Generatio aequivoca*

das Recht einräumen würde, auch auf diesem Gebiete mitzureden.

Die Entscheidung dieser Frage ist für die ganze Lehre von den Infektionskrankheiten von solcher Wichtigkeit, dass es notwendig erscheint auf die Argumente, die von verschiedenster Seite für den Bestand von Normalagglutininen vorgebracht werden, einzugehen. Wir können dieser Frage nicht näher treten, ohne uns nicht auch zuvor mit Begriff und Bedeutung des Normalserums befasst zu haben. Als Normalserum im weiteren Sinne wird im allgemeinen jenes Serum angesprochen, das von einem Individuum stammt, das bisher von jedweder Infektionskrankheit verschont geblieben ist. Im engeren Sinne sprechen wir von einem Normalserum in dem Falle, in dem das Individuum die Infektionskrankheit, auf die sich das in Frage kommende Bakterium ätiologisch bezieht, noch nicht durchgemacht hat. Dass ein Normalserum im weiteren Sinne als ein ideeller Begriff aufgefasst werden muss, geht aus dem Umstande hervor, dass das Kind von seiner ersten Lebensstunde an ungezählten Infektionsgelegenheiten ausgesetzt ist, von denen nur ein verschwindend kleiner Teil zu einer klinisch nachweisbaren Erkrankung führt. Es erscheint daher für das weitere Verständniss wichtig zu betonen, dass wir gleich der Tuberkulose (HAMBURGER (17)) prinzipiell auch bei den übrigen Infektionskrankheiten sowohl Infektion, als auch klinisch nachweisbare Erkrankung trennen müssen und dass es in beiden Fällen zu einer spezifischen Antikörperbildung kommt. Zu dieser Annahme berechtigt uns, wie bereits angedeutet wurde, die aus PFAUNDLER'S (44) und KRAMER'S (30) Arbeit hervorgehende Tatsache, dass mit zunehmenden Alter, id est mit der Zahl der durchgemachten Infektionen, die Zahl der Restagglutinine steigt. Dafür spricht auch die Erfahrung, nach welcher Menschen nach einem gewissen Alter eine Immunität gegenüber den meisten endemischen Infektionskrankheiten, ganz gleichgültig ob sie dieselben im klinischen Sinne durchgemacht haben oder nicht, erlangen. Letztere Annahme gilt vor allem für Scharlach, Genickstarre, Poliomyelitis. Dafür spricht auch der Umstand, dass wir die

ungezählten ätiologisch ungeklärten fieberhaften Erkrankungen, die aus reiner Verlegenheit bei vorwiegender Beteiligung des Respirationstraktes unter dem Sammelnamen Grippe, bei vorwiegender Beteiligung des Darmtraktes unter dem Sammelnamen Darmkatarrh gehen, als den Ausdruck einer larvierten ätiologisch bekannten bzw. noch unbekannten Infektionskrankheit ansehen müssen. Es dürfte wohl keinem Kliniker die Beobachtung entgangen sein, wie oft durch die obligatorische Harnuntersuchung, wie es auf der Klinik zutrifft, eine Kolicystitis als Nebenfund entdeckt wird, die sonst nie nachgewiesen worden wäre. Diese so häufig wiederholende Entdeckung der Kolicystitis auf der Klinik lässt die Annahme berechtigt erscheinen, dass die Kolicystitis eine Infektionskrankheit ist, der der Mensch schon im Laufe der ersten Lebensjahre fast obligat unterworfen ist, und dass die von mancher Seite, so von KRAUS und LÖW (32), POSSELT und SAGASSER (46) u. a. als »Normalagglutinine« angesprochenen Koli-Agglutinine nichts anderes als Restagglutinine sind. Für diese Annahme spricht auch die bereits erwähnte Veröffentlichung PFAUNDLER's (45) und KRAMAR (30), die im frühesten Kindesalter nur selten, mit zunehmendem Alter gehäufte Anwesenheit von Koliagglutininen nachweisen konnten. Gerade so wie wir bei einem so genannten Normalserum mit der Anwesenheit von spezifischen Restagglutininen für Bakterium Koli rechnen müssen, haben wir genügend Gründe, wie aus dem Weiteren hervorgehen dürfte, dies auch für Flexner und Y anzunehmen. Es ist nur mehr eine Frage der Zeit, die Annahme auch für die übrigen einheimischen Agglutinogene als allgemein gültiges Gesetz aufzustellen. Von dieser Voraussetzung ausgehend, müssen wir auch den Ausdruck Normalserum im engeren Sinne als rein ideell für die praktische Anwendung ablehnen und unter Ausschluss der in utero durchgemachten Infektionskrankheiten nur für das Serum der Foeten vorbehalten. Auf die Verkenntung dieser Tatsache dürften auch die sicherlich in einzelnen Fällen unleugbaren Erfolge BINGEL's (4) bei der Behandlung der Diphtherie mit Normalserum zurückzuführen sein. BINGEL rechnete eben nicht mit

der Tatsache, dass es in Wirklichkeit kein Normalserum gibt. Er dürfte auch heute noch nicht anderer Meinung sein, da er auf einen diesbezüglichen Einwand FEER's (11) seinen Standpunkt durch eine weitere Arbeit zu bekräftigen suchte. In dieser zweiten Arbeit konnte BINGEL (5) berichten, dass das verwendete Normalserum zum Teil völlig antitoxinfrei, zum Teil die kaum zu berücksichtigende Antitoxinmenge von 3 I. E. auf 1 cm³ berechnet, enthielt.

Mit der Ablehnung des Begriffes Normalserum fällt auch der Begriff der Normal-Agglutinine, wenigstens in der bisher gebräuchlichen Bedeutung. Wir kommen also nochmals zurück zur Frage der Spezifität der Agglutination und somit zur Frage der Spezifität der Agglutinine. Im Allgemeinen wird wohl wie bei anderen Antikörpern angenommen, dass Normal- und Immun-Agglutinine identisch sind. Für diesen Standpunkt treten vor allem FRÄNKEL (3), GRUBER (15), WASSERMANN (56), EHRlich (9) und andere ein. Gegenteiler Meinung sind NEGRE (40), KRAUS und LÖW (30), POSSELT und SAGASSER (45), HAENDEL (16) und andere. Welches sind nun die Argumente, die gegen die Spezifität der so genannten »Normalagglutinine« vorgebracht werden und wie weit erscheinen sie stichhältig? Vor allem werden vorgebracht die quantitativen Unterschiede, die zwischen den Immunagglutininen und den »Normalagglutininen« bestehen. PFEIFER und VAGEDS (45). NEGRE (40) sehen in der grösseren Empfindlichkeit der »Normalagglutinine« gegenüber Hitzeeinwirkung, HAENDEL (16) in den Verhalten gegenüber dem Castellianischen Absorptionsversuch¹, LANDSTEINER (33) sieht in der grösseren Absorptionsfähigkeit durch Kasein den Beweis für die genetische Verschiedenheit der beiden meines Erachtens fälschlich getrennten Antikörper. Wenn wir uns die Agglutinationskurven, wie sie nach einer stattgehabten Erkrankung ungezählte Male einwandfrei angestellt wurden, überblicken, so

¹ Es werden im Castellianischen Versuch die »Normal-Agglutinine« (Mitagglutinine) bei Einwirkung des Hauptantigens mitgerissen, während eventuell noch im Serum vorhandene »Immunagglutinine« durch das Hauptantigen unberührt bleiben.

sehen wir gewisse gesetzmässige quantitative Schwankungen der Agglutinationsfähigkeit des Serums, ausgedrückt in Verdünnungswerten. Einen raschen Anstieg nach der Erkrankung folgt ein langsames Absinken bis zu den Werten der Rest-Agglutinine.

Es erscheint die Annahme mehr als berechtigt, dass diese quantitative Verminderung der Immunkörper nach einer Krankheit auch von der qualitativen Verminderung, die sich in geringerer Thermostabilität in leichter Absorption ausdrückt, begleitet ist. Auf keinen Fall aber darf diese quantitative und qualitative Verschiedenheit zum Beweise für die genetische Verschiedenheit der Immun-Agglutinine und Rest-Agglutinine herangezogen werden.

Wie steht es nun mit den andern Einwürfen? Vor allen mit dem von verschiedener Seite (unter andern von **PALTAUF** (42)) gemachten Einwurfe, dass es nicht angängig ist, die Cholera-Agglutinine von Menschen unserer Gegenden, die keinerlei Gelegenheit zur Cholera Infektion hatten, als Immun-agglutinine anzusprechen. Die Tatsache, dass ein oder das andere Mal bei solchen Individuen tatsächlich Agglutination bis 1:20 vorkommt, lässt sich nicht weglegnen (siehe **KOLLE**, **SCHÜRMANN** (21)), wenn auch hier die Meinungen über das tatsächliche Vorkommen von »Normal-Agglutininen« für Cholera geteilt sind. So sprechen sich **PALTAUF** (42), **POSSELT** und **SAGASSER** (45) für die Anwesenheit, **KRAUS** und **LÖW** (32) dagegen aus. Wenn wir die Seltenheit dieser Agglutinine, ihren niederen Titerwert einerseits, die Tatsache der raschen und leichten Agglutinabilität der Choleravibrionen andererseits in Betracht ziehen, so dürfte man nicht fehl gehen mit der Annahme, dass es sich in solchen Ausnahmefällen um eine ebenso unspezifische Reaktion handelt, wie wir sie von der in Verdünnungen von 1:10 angestellten Tuberkulin-Reaktion kennen. Diese Deutung der angeblich positiven Cholera-Agglutinationen bei nicht inficierten Individuen geht weiters hervor aus **HAUSHERR'S** Arbeit (18) über die physiologische Agglutination von Y-Ruhrbazillen. Ebenso wissen wir, dass auch andere Stoffe, wie Caseosan (**MOEWES** (38)) selbst Kochsalz-

lösung (KARCZAG (23)) im Stande sind, eine spezifische Tuberkulinreaktion vorzutäuschen. Auf gleiche Art kann durch die Ansäuerung des Serums die Agglutination beeinflusst werden. Es erscheint für die praktische Verwertung der Agglutinationsprobe, gleich wie bei der Tuberkulinreaktion eine genaue Beobachtung aller technischer Feinheiten, sowie die richtige Deutung gewisser Abweichungen von den Regeln unerlässlich. Es ist dies ein Umstand, auf den ich gelegentlich meiner Studien über die Tuberkulin-Methodik zu diagnostischen Zwecken nachdrücklich hingewiesen habe (60).

Wenn wir also die Anwesenheit von Agglutininen als auf eine bestehende oder überstandene Erkrankung bzw. Infektion zurückführen, hiemit die »Normal-Agglutinine« als den Ausdruck eines aktiven Immunisierungsvorganges bezeichnen, so müssen wir die Bezeichnung »Normal-Agglutinine« ablehnen. Die Ablehnung bezieht sich auch auf die auf passivem Wege erworbenen »Normal-Agglutinine«, wie dies beim Übertritt von maternen Agglutininen auf den Fötus (SCHUHMACHER 48), bei der Laktation und bei passiver Immunisierung der Fall ist. Denn auch diese Art von »Normal-Agglutininen« nehmen ihren Ursprung von einer Infektion mit den homologen Bakterien.

Wir wollen in der weiteren Besprechung zur Ergänzung des Beweisverfahrens nur der Dysenterieagglutinine gedenken.

Wenn wir zur Bereicherung des Beweisverfahrens noch das agglutinatorische Verhalten aller jener Personen jeder Altersklasse heranziehen, die eine Ruhr überstanden, oder auf eine ruhrfreie Vergangenheit, soweit dies natürlich anamnestisch zu erheben möglich ist, zurückblicken, so lehrt dies bezüglich die Tabelle II.

Bei den 90 Fällen mit Ruhr-Anamnese konnten in 86 % spezifische Rest-Agglutinine, bei den 140 Fällen mit angeblich ruhrfreier Vergangenheit nur in 40 % der Fälle Agglutinine nachgewiesen werden. Die Tabelle II ist in dem Sinne zu ergänzen, als unter die Rubrik 3 (ruhrfreie Vergangenheit) alle jene Fälle eingestellt wurden, die teils abortive, teils nicht bewusste Ruhrerkrankungen durchmachten, andererseits in die Rubrik 1 (Fälle mit Ruhranamnese) auch jene ad exitum gekommenen

Tabelle II.

Agglutinatorisches Verhalten der Individuen mit oder ohne Dysenterie-Anamnese.

Individuen mit vorhergegangener Ruhr			Individuen ohne vorhergegangene Ruhr		
Anzahl derselben	Davon positive Agglutination	In %	Anzahl derselben	Davon positive Agglutination	In %
90	78	86	140	57	40

Dysenterie-Fälle eingereiht wurden, die, wie wir später hören werden, durch Mangel an Agglutininen gekennzeichnet sind. Bringen wir nun diese Fälle mit letalem Ausgang, die mit einer Erschöpfung aller immunbiologischen Erscheinungen einher gehen, in Abzug, so können wir feststellen, dass in fast 90 % die Tatsache einer vorliegenden oder überstandenen Ruhr mit der Anwesenheit von spezifischen Agglutininen zusammenfällt.

Wegen der Wichtigkeit der Feststellung der Spezifität der Agglutination bei Flexner und Y-Dysenterie, der Richtigstellung des Begriffes »Normalagglutinine« mögen im Auszuge die Krankengeschichten der in Tabelle I enthaltenen Fälle folgen.

Fall I.

2. XI. 1920. Aufnahme des fünfjährigen B. I., Kind eines Landmannes, mit einer durch starke psychogene Hemmungen bedingten Sprachstörung. Es liegen keinerlei anamnestische Anhaltspunkte für irgend eine durchgemachte Darmerkrankung vor. Kind zeigt auch während des nun folgenden Spitalaufenthaltes keinerlei Zeichen einer Darmstörung.

14. XI. 1920. Anstellung der Gruber-Widalschen Reaktion für Flexner, Y und Shiga-Ruhr an dem sonst subjektiv wie objektiv gesunden Kinde. Ausfall der Reaktion in sämtlichen Verdünnungswerten inklusive 1:10 negativ.

6. XII. 1920. Erkrankung des Zimmergenossen F. S. an klinisch einwandfreier Ruhr.

15. XII.—1920 XII. 1920. Unter subfebrilen Temperaturen bei geringer Beteiligung des Allgemeinbefindens 4—10 flüssig, schleimig blutige Stuhlentleerungen, die zur Transferierung des Kindes auf die Isolierstation führten.

17. XII. 1920. Zweitmalige Anstellung der Gruber-Widal'schen Reaktion für Flexner, Y und Shiga-Kruse (3. Krankheitstag). In den Verdünnungen 1 : 10 und 1 : 20 für Y Andeutung einer Sternfigur. (Siehe deren Deutung weiter unten.)

19. I. 1921. 3. malige Anstellung der Agglutinationsprobe, die positiv für Flexner in einer Verdünnung bis 1 : 160 ausfällt. Für Y bis 1 : 40 deutlich positive, von 1 : 40 bis 1 : 320 schwach positive Reaktion.

Fall II.

8. XI. 1920. Aufnahme der 12 Jahre alten D. S., Kind einer Näherin aus der Stadt, mit Chorea minor. Es besteht kein Anhaltspunkt für eine durchgemachte schwere Darmerkrankung. Auch die nächsten Tage bis zur Anstellung der Agglutinationsprobe keinerlei Störungen von Seiten des Darmes.

13. XI. 1920. Anstellung der Gruber-Widal'schen Reaktion für Flexner, Y und Shiga, die in allen Verdünnungen, inklusive 1 : 10 negativ ausfällt.

4. XII. 1920. Nach Chorea minor geheilt nach Hause entlassen.

6. XII. 1920. Erkrankt der ehemalige Zimmergenosse F. S. an Ruhr. Die Infektionsquelle für diese Erkrankung blieb unbekannt.

14. XII.—16. XII. 1920. Starke Durchfälle, die weiters nicht beachtet werden. (Laut Agglutinationsprotokoll.)

17. I. 1921. Wegen Chorea rezidiv erneute Spitalsaufnahme.

19. I. 1921. Ein Monat nach der zu Hause durchgemachten Darmerkrankung Anstellung der Agglutinationsprobe für Flexner, Y und Shiga-Kruse. Flexner positiv 1 : 40, Y positiv 1 : 10 bis 1 : 160.

3. II.—16. XII. 1921. Keinerlei auf Ruhr hinweisende Symptome. Neuerliche Anstellung der Agglutinationsprobe. Flexner eindeutig positiv bis 1 : 20.

Fall III.

24. X. 1920. Wird der 3 Monate alte H. K. mit anamnestischen Pylorus spasmus eingebracht. Bisherige Beschaffenheit der Stuhlentleerungen liessen keinen Verdacht auf eine dysenterische Erkrankung zu.

27. X. 1920. Auf Atropin Nachlassen der Pylorus-spatischen Symptome. Kind hatte Gelegenheit zur Ruhrinfektion an diesen Tage.

3. XI. 1920. Auftreten von gehäuften schleimig eitrigen, blutigen Stuhlentleerungen. An demselben Tage, also zu einer Zeit wo eine Agglutininbildung ausgeschlossen erscheint, Anstellung der Gruber-Widal'schen Reaktion für Flexner, Y und Shiga-Kruse die in allen Werten inklusive 1:10 negativ ausfällt.

3. XI.—7. XI. 1920. Ausgesprochene Ruhrstühle. Am 5. XI. zweimalige Agglutination ergibt Andeutung von Sternfigur für Y in den Verdünnungen 1:10 und 1:20.

9. XI. 1920. Kind bei bestem subjektiven wie objektiven Wohlbefinden. 3. malige Agglutinationsprobe, positive Agglutination für Y in den Verdünnungen bis 1:80.

Fall IV.

16. VI. 1921. Wird der 14 Monate alte B. F. eingebracht wegen meta pneumonischen Pleura-Empyem. Keine Angaben über eine durchgemachte Ruhr.

21. VI. 1921. Anstellung der Gruber-Widal'schen Reaktion, für Flexner, Y und Shiga, die in allen Verdünnungen inklusive 1:10 negativ ausfällt. In dieser Zeit Gelegenheit zur Ruhrinfektion durch einen Nachbarn.

30. VI. 1921. Auftreten einer klinischen Ruhrerkrankung. Empyem besteht weiter.

13. VII. 1921. Dysenterie neben Empyem weiter bestehend. Neuerliche Agglutination ergibt für Y in den Verdünnungen 1:10, 1:20, 1:40 positive Agglutination.

Fall V.

14. VI. 1921. Aufnahme des 2 Monate alten R. W. mit Lues congenita. Es liegen keine Angaben über irgend eine durchgemachte Darmstörung vor.

28. VI. 1921. Auftreten von gehäuften schleimig eitrigen, blutigen Stuhlentleerungen, unter gleichzeitiger schwerer Störung des Allgemeinbefindens und Auftreten von Fieber.

30. VI. 1921. Wird die Agglutinationsprobe für Flexner, Y und Shiga-Kruse Ruhr angestellt. Die Probe wird am 2. Erkrankungsstage gemacht, zu einer Zeit also, wo im Allgemeinen noch keine Agglutinine nachweisbar sind, und fällt negativ aus.

5. VII. 1921. Ruhrerscheinungen unter subfebrilen Temperaturen und abfallender Gewichtskurve weiter bestehend.

13. VII. 1921. Neuerliche Anstellung der Agglutination, die ein positives Ergebnis für Shiga-Kruse in den Verdünnungen 1:10, 1:20 und 1:40 ergibt.

Fall VI.

22. IV. 1922. Wird der 2 Jahre alte K. Š. mit Rachitis aufgenommen.

23. V.—26. V. 1922. Klinische Ruhr.

29. V. 1922. Anstellung der Agglutinationsprobe für Flexner, Y, Shiga-Kruse ergibt eine Agglutinations-Andeutung in Sternfiguren für Flexner in der Verdünnung 1:40. Die Probe wird also zu einer Zeit gemacht, wo gewöhnlich eine Agglutininbildung erst einsetzt.

7. VI. 1922. Unter Fieber Auftreten einer Bronchopneumonie und eines Ruhrrezidivs. Die neuerliche Anstellung der Agglutinationsprobe ergibt: Flexner positiv bis zu einer Verdünnung von 1:320, für Shiga-Kruse eine Agglutination in der Verdünnung 1:20 positiv.

9. VI. 1922. Rascher Verfall unter einem toxinämischen Zustandsbild, das durch eine Diphtheria faucium kompliziert wird.

11. VI. 1922. Exitus letalis. Erneute Agglutination mit dem post mortal gewonnenen Serum ergibt in sämtlichen Verdünnungen ein negatives Resultat.

Fall VII.

14. VIII. 1920. Aufnahme der 10 Monate alten M. E. wegen Imbecillität. Keine Anhaltspunkte für eine stattgehabte Ruhrerkrankung.

17. IX. 1920. Als Diphtheriebazillen-Trägerin transferiert auf unsere Isolierstation.

23. VI. 1921. Die letzten 10 Monate keine Ruhrerkrankung durchgemacht, wenn auch die Stühle nicht immer einwandfrei waren. Anstellung der Gruber-Widal'schen Reaktion für Flexner, Y und Shiga-Kruse, die in allen Verdünnungen inklusive 1:10 negativ ausfällt.

30. VI. 1921. Injektion von 0,1 mg polyvalenten Dysenterie-Toxin, welche Injektion am 12. VII. und 18. VII. 1921 wiederholt wird. Kind hat durch seine Anwesenheit auf der Isolierstation reichlich Gelegenheit zur Ruhrinfektion.

13. VII. 1921. Erneute Agglutination ergibt Flexner positiv in der Verdünnung 1:10.

18. IX. 1921. Transferierung auf die Ruhrstation.

30. IX.—2. X. 1921. Gehäufte schleimig blutige Stuhleentleerung.

30. IX. 1921. Erneute Agglutination ergibt geringgradige Agglutination für Flexner in den Verdünnungen 1:40, 1:80, 1:160.

28. III. 1922. In der Zwischenzeit keine erneuten Verdauungsstörungen. Neuerliche Agglutination. Flexner positiv in der Verdünnung 1:20, Y Sternfigur 1:10.

21. VII. 1922. Kind in der Folgezeit neuerdings Gelegenheit zur Dysenterie-Infektion.

29. VII. 1922. Erneute Agglutination. Positiv für Flexner in den Verdünnungen bis 1:80.

3. VIII. 1922. Erneute Agglutinationsprobe bei der Patientin, die im letzten halben Jahre keine Verdauungsstörungen aufwies, ergibt eine positive Agglutination für Flexner bis 1:80 deutlich, 1:160 undeutlich.

Fall VIII.

28. XI. 1922. R. St., 10 Jahre alt, wird mit Bronchiektasie zur Durchführung einer Pneumothorax-Behandlung eingebracht. Von der fürsorglichen Mutter können keinerlei Angaben über eine durchgemachte schwere Darmerkrankung gemacht werden.

30. V. 1923. Anstellung der Agglutination für Dysenterie bei dem sich sonst subjektiv wohl fühlenden Kind, das an diesem Tage durch einen Zimmergenossen Gelegenheit zur Ruhrinfektion hat. Die Agglutinationsprobe fällt in allen Verdünnungswerten inklusive 1:10 negativ aus.

13. VII. 1923. Erneute Agglutination des auch weiterhin darmgesunden Kindes fällt mit demselben negatives Resultat aus wie am 30. V. 1923.

17. VII. 1923. Nachmittag plötzlich Temperatursteigerung bis 38° und 7 flüssige schleimige Stühle.

19. VII. 1923. 3. Agglutination fällt für Flexner in den Verdünnungen 1:20, 1:40 schwach positiv, für Y in denselben Verdünnungen fraglich aus. Subjektive wie objektive Erscheinungen von Seiten des Darmes gebessert.

26. VII. 1923. 4. Agglutination ergibt eine eindeutig positive Reaktion für Flexner bis zur Verdünnung 1:160.

2. VIII. 1923. Subjektives und objektives Wohlbefinden. 5. Agglutination fällt mit demselben Ergebnis wie am 26. VII. 1923 aus.

Fall IX.

29. V. 1923. F. B. 4 Wochen alt, wird mit Pemphigus vulgaris eingebracht. Über der Darmtrakt keine weiteren Angaben, als dass die Stühle meist flüssig sind. Da Appetit gut und die Gewichtszunahme eine befriedigende ist, scheint es sich nur um die diesem Lebensalter so häufig zukommende Art von Stuhlentleerungen zu handeln.

30. V. 1923. Agglutination für Dysenterie fällt in allen Verdünnungen inklusive 1:10 negativ aus. Kind, das in der Folgezeit Gelegenheit zur Ruhrinfektion hat, zeigt bis zum 12. VI. 1923 keinerlei Erscheinungen von Seiten des Magen- und Darmtraktes.

12. VI. 1923. Unter subfebrilen Temperaturen Gewichtsabfall, Auftreten von mehreren blutig schleimigen Stuhlentleerungen. Transferierung auf die Dysenterieabteilung.

27. VI. 1923. Kind wird geheilt entlassen.

26. VII. 1923. Am 35. Tage nach Ausbruch der Dysenterie erneute Agglutination ergibt ein positives Resultat für Flexner in den Verdünnungen 1:10 und 1:20.

Wir ersehen also aus diesen Beispielen ganz deutlich, dass erst nach einer Ruhrerkrankung im Serum Agglutinine nachzuweisen sind. Der Fall VII lässt vermuten, dass auch die Einverleibung von Dysenterietoxin, die Agglutininbildung, wenn auch im geringen Masse, anzuregen im Stande ist. Der Fall VII lässt weiters auf Grund der Schwankungen des Agglutinationstiters bei gleichzeitig gehäufte Infektionsgelegenheit den Schluss zu, dass wir auch in diesem Falle bei dem Fehlen von klinisch nachweisbaren Erkrankungssymptomen Infektion und Erkrankung trennen müssen. Weiters lehren die vorliegenden Fälle III, IV, V, IX, dass auch niedrige Titerwerte bei Erkrankungen von Säuglingen mit ruhrfreier Vergangenheit für die Spezifität der vorliegenden Erkrankung heranzuziehen sind. Die weiteren Schlussfolgerungen, die sich aus diesen Fällen ergeben, werden weiter unten berücksichtigt und in die tabellarische Zusammenfassung einbezogen werden.

Wenn wir uns den Verlauf der Agglutinationskurven (Tabelle I) und das spätere agglutinatorische Verhalten der ruhrerkrankten und ruhrfreien Individuen vor Augen führen, wenn

wir ausserdem die Abhängigkeit der nachweislichen Agglutinine von den im späteren Leben durchgemachten obligaten Infektionskrankheiten bedenken, so dürfte es wohl keinem Zweifel mehr unterliegen, dass die Frage der Spezifität der Agglutinationsprobe für das homologe Bakterium auch für Flexner und Y hiemit erwiesen ist und die »Normalagglutinine« als der Ausdruck einer vorhergegangenen Infektion anzusehen sind. Es ist dies ein Standpunkt, dem BAUER, ELLENBECK und FROMME (2) Ausdruck verleihen in den Worten: »Wir möchten annehmen, dass eine positive Blutserumreaktion für Y-Bazillen im Allgemeinen nur dann auftritt, wenn eine objektive Erkrankung vorangegangen ist. Eine positive Reaktion würde also auf eine bestehende oder vorangegangene Erkrankung hinweisen. Entsprechend würde auch eine negative Reaktion im Allgemeinen für das Nichtvorliegen einer Ruhrerkrankung sprechen, sofern die Untersuchung genügend lange nach Beginn der Erkrankung stattfindet und es sich weiterhin um Kinder in einem Lebensalter von weniger als einem halben Jahre handelt.« Der Schlusssatz, der eine Ausnahmsstellung der Säuglinge des 1. Lebenshalbjahres beinhaltet, führt uns nun zur zweiten Hauptfrage.

Sind Säuglinge des ersten Lebenshalbjahres im Stande Dysenterie-Agglutinine zu bilden? Wenn ja, was besagen sie?

Die Beantwortung dieser Frage ist von hoher Wichtigkeit, weil in diesen Lebensabschnitt die meisten und die prognostisch so ungünstigen durch die giftarmen Dysenterie-Stämme hervorgerufenen Darmstörungen fallen. Ein frühzeitiges Erkennen der Ätiologie dieser Erkrankung und somit eine zweckmässige Prophylaxe, die ihren berechneten Ausdruck in einer herabgeminderten Säuglingssterblichkeit von geschlossenen Anstalten und Kinderspitälern fände, wäre die Frucht richtig gezogener Folgerungen aus der Beantwortung dieser Frage. Bevor wir in die Beantwortung dieser Frage eingehen, müssen wir uns über das Verhalten der Agglutinine und deren zeitliche Persistenz bei den Neugeborenen unterrichten. SLAVIK (52) konnte im Blute von gesunden Neugeborenen keine Agglu-

tine finden, was mit meiner Untersuchung übereinstimmt. Dass vereinzelte Male diaplacentar oder per laktationem Agglutinine in das kindliche Blut übergehen und dann in den nächsten Wochen verloren gehen, dafür sprechen die von KOLLE-WASSERMANN (28 a) und von KRAMAR (30) gesammelten Aufzeichnungen. In der Regel finden wir bei einem gesunden Säugling nach der 4. Lebenswoche keine Agglutinine für Dysenterie. Wollen wir nun zu den zuvor gestellten Fragen zurückkehren. SLAVIK (52) und HOTZEN (21) sprechen diesem Lebensalter nicht die Fähigkeit ab, Agglutinine zu bilden; jedoch erkennen sie den gebildeten Agglutininen keinerlei Gesetzmässigkeit und praktische Verwertbarkeit zu. BAUER, ELLENBECK und FROMME (2) leugnen hingegen für dieses Alter die Fähigkeit der Bildung von Dysenterie-Agglutininen. KOLLE-WASSERMANN (28 a) indessen ziehen die Grenze weiter und sprechen im allgemeinen den Individuen unter dem 7. Lebensjahre eine verminderte Avidität in biologischer Hinsicht zu. Sie vergleichen also in dieser Hinsicht die Kinder dieser Altersklasse mit alten Leuten, die dasselbe Verhalten gegenüber der Antikörperbildung zeigen. Am nächsten kommt unserem Standpunkte zum Teil MOLL (37), der auf Grund von Untersuchungen des immunbiologischen Verhaltens der Säuglinge gegenüber der Einverleibung artfremden Eiweisses den Schluss zieht, dass dieses Lebensalter durch eine verminderte Reaktionsfähigkeit gekennzeichnet ist. Einen Beitrag zu dieser Frage möge Tabelle III liefern.

Die Tabelle III besagt uns, dass von den 15 unter klinischen Ruhsymptomen Erkrankten des 1. Lebenshalbjahres 8 Kinder Agglutinine aufbrachten. Die Agglutinine erreichten in diesem Alter eine Titerhöhe, die kaum über die Werte der »Normalagglutinine« (Restagglutinine) hinausgehen. Es ist dies ein Wert, der im späteren Kindesalter nur die stattgehabte Infektion anzeigt. Ob die geringfügige agglutinatorische Fähigkeit eine nur dem frühesten Kindesalter zukommende Eigenschaft ist oder als der Ausdruck der Erstinfektion aufzufassen ist, diese Frage muss vorderhand noch offen bleiben. Diese Frage muss trotz der Veröffentlichung MOLL's (37), der eine

Tabelle III.
Agglutinatorisches Verhalten klinisch-dysenteriekranker Säuglinge des 1. Lebenshalbjahres.

Fortl. Nr.	Prot. Nr.	Alter	Dauer der Erkrankung am Tage der Blutentnahme	Höchstens Agglutinationstitel gegen			Ausgang der Erkrankung	Anmerkung
				Flexner	Shiga-Kruze	Y		
1	8	5 Mo.	8 Tage	0	0	1:20	Am 3. Krankheitstag an pathol. anatom. erwiesener Dysenterie gestorben	—
2	23	6 Mo.	28 Tage	1:40	0	1:80	Gebessert entlassen	—
3	35	4 Mo.	13 Tage	1:40	0	1:20	Am 16. Krankheitstag an Dysenterie gestorben	
4	38	3 Mo.	1 Tag	0	0	0	Gehellt entlassen	1. Agglutination
4	38	3 Mo.	8 Tage	0	0	1:80	"	2. "
5	58	2 1/2 Mo.	6 Woch.	1:40	0	0	Gehellt entlassen	—
6	93	4 1/2 Mo.	6 Tage	1:80	0	1:160	Am 20. Krankheitstag an pestdysent. Dekomposition gestorben	—

7	109	2 Mo.	2 Tage	0	0	0	—	1. Agglutination
7	109	2 Mo.	14 Tage	0	1:40	0	Gebessert entlassen	2.
8	121	2 Mo.	4 Tage	0	0	0	Am 10. Krankheitstag an Dysenterie gestorben	—
9	152	5 Mo.	7 Tage	0	0	1:20	In der 3. Krankheitswoche gestorben	—
10	76	2 1/2 Mo.	6 Tage	0	0	0	Am 10. Krankheitstag an Dysenterie gestorben	—
11	54	4 Mo.	circa 14 Tage	1:60	0	1:80	Geheilt entlassen	—
12	220	8 Mo.	37 Tage	1:20	1—	0	Geheilt entlassen	—
13	238	3 Mo.	circa 3 Woch.	1:50	1—	0		
14	222	5 3/4 Mo.	13 Tage	1:160	1—	0	Dysenterie geheilt	
15	229	6 Mo.	14 Tage	1:40	1—	frag- lich	Derzeit in gebessertem Zustande noch im Spital	

¹ Gegen Kruse nicht angestellt.

herabgesetzte Reaktionsfähigkeit der Säuglinge bei Einverleibung von artfremden Eiweis nachweisen konnte, so lange unbeantwortet bleiben, als nicht erwiesen ist, dass ältere Individuen auf die Erstinfektion hin auch nur mit geringen Antikörperwerten antworten. Wir sehen hier eine auffallende Parallele mit unseren Kenntnissen über die Verwertung der positiven Tuberkulinreaktion. Während im späteren Kindersalter eine positive Tuberkulinreaktion nur eine stattgehabte Infektion anzeigt, so spricht sie im frühesten Kindersalter für die Spezifität der Erkrankung. Dieser Satz findet völlige Anwendung für Dysenterie, wo statt der Tuberkulinreaktion das agglutinatorische Verhalten zu setzen ist. Dass es sich in Tabelle III wieder um spezifische Agglutinine handeln muss, geht aus den Fällen IV und VII hervor, wo wir das agglutinatorische Verhalten der Kinder auch zu einer Zeit überprüften, wo es noch zu keiner ausgesprochenen Agglutininbildung kommen konnte und daher dem Verhalten vor der Dysenterieerkrankung gleichkam. Weiters besagt uns die Tabelle III in der Rubrik über den Ausgang, dass herabgesetzte oder fehlende Agglutininbildung prognostisch immer ungünstig zu werten sei. Es ist dies eine Erfahrung, auf die schon JEHL (22) aufmerksam machte, der das nahezu vollständige Fehlen der Agglutinine im Blutserum jener Kinder fand, welche der Erkrankung erlagen. Diese Erfahrung findet ihre Bestätigung auch durch CAFASSO und LÖW (6), sowie SHIGA (49), die im Leichenblute Ruhrverstorbenen nur niedrige Titerwerte bis durchschnittlich 1:40, beziehungsweise das Fehlen von Agglutininen nachweisen konnten.

Welche prognostische Bedeutung dieser Antikörperschwächung bzw. Aufhebung zukommt, möge Tabelle IV dartun.

Wie ist es nach dem eben Gesagten möglich, dass von mehreren Autoren den Kindern des 1. Lebenshalbjahres die Fähigkeit Agglutinine zu bilden entweder ganz oder teilweise abgesprochen wird? Das kommt in erster Linie daher, weil die Agglutinationsprobe ganz im Beginn, vielleicht zu einer Zeit angestellt wurde, zu der sich das Kind noch in einem nicht spezifischen Stadium der Darmstörung befand, welcher Zustand

Tabelle IV.

Prognostische Bedeutung der Agglutinationsabschwächung.

Fortl. Nr.	Prof. Nr.	Dauer der klin. Ruhr	Datum der I. Aggluti- nation	Verhalten der I. Agglutination gegen			Datum der II. Aggluti- nation	Verhalten der II. Agglutination gegen			Exitus und Anmerkung
				Flex- ner	Shiga- Krusse	Y		Flex- ner	Shiga- Krusse	Y	
1	120	14. I. 22— 11. VI. 22	20. I. 22	1:60	0	1:320	28. II. 22	1:40	0	0	11. IV. 22 Exitus let.
2	144	25. V. 22— 11. VI. 22	8. VI. 22	1:320	0	0	11. VI. 22	0	0	0	11. IV. 22 Exitus let.
3	152	5. VI. 22— 26. VI. 22	22. VI. 22	0	0	1:20	25. VI. 22	0	0	0	Siehe Tabelle III Nr. 9. — 26. VI. Exitus let.
4	90	20. V. 21— 30. VII. 21	21. VI. 21	0	0	1:80	13. VII. 21	0	0	0	30. VII. 21 Exitus let.

erst die Dysenterie einleitete. Auch für die Y- und Flexner-Dysenterie scheint zur Haftung der Infektion, bzw. zur klinischen Erkrankung ein primär geschädigter Darm Voraussetzung zu sein, wie wir dies seit PETTENKOFFER's kühnem Versuche bereits von der Cholera wissen. Aus diesem Grunde erklärt es sich auch, warum Brustkinder mit intaktem Verdauungstrakt nur ganz selten an Bazillenruhr erkranken. Aus dieser Tatsache des Übersehens des unspezifischen Stadiums erklärt es sich auch, warum BAUER, ELLENBECK und FROMME (2) bei ihren beiden Beweisfällen (KOTTKE und STUHLGIES) zu dem Standpunkt des Negierens der Agglutinationsfähigkeit des Serums der Kinder des 1. Lebenshalbjahres gekommen sind. Das zweite Moment, das zur Klärung dieses Standpunktes herangezogen werden muss, ist die Erschöpfung der Antikörper ante mortem, wie sie eben bei einer prognostisch so ungünstigen Erkrankung, wie es die Bazillenruhr des 1. Lebenshalbjahres ist bei ihrem häufigen Auftreten so oft in Erscheinung tritt. Drittens wird der Standpunkt, dass Säuglinge des 1. Lebenshalbjahres keine Agglutinine zu bilden imstande sind, durch den Umstand erklärt, dass bisher in den seltensten Fällen die Agglutination auch in den niedrigsten Titerwerten von 1:10, 1:20 angestellt wurde. Und schliesslich viertens, darf, nicht vergessen werden, dass so und so oft die Inagglutinabilität des verwendeten Stammes nicht mit in Rechnung gezogen wird. Es ist dies eine unliebsame Begleiterscheinung der Methodik, die gleich wie bei der Typhusagglutination auch bei Dysenterieagglutination beachtet werden muss. Es muss diese Einschränkung bei der Methodik ebenso berücksichtigt werden, wie das Phänomen den Spontanagglutination, dass das Vorhandensein von »Normalagglutininen« vortauschen kann.

Wenn wir durch die prinzipielle Feststellung der für alle Altersklassen geltenden Agglutininbildung, durch die Präzisierung des Begriffes »Normalagglutinine« und durch die Zuerkennung der Spezifität niederer Titer für das 1. Lebenshalbjahr wohl der theoretischen Seite der Ruhrfrage gedient haben, so sind wir es bisher schuldig geblieben, auf jenen eingangs angedeuteten Umstand einzugehen, der der serologischen Früh-

diagnose von Nutzen ist. Um diesen Umstände näher zu rücken, müssen wir uns etwas mit der Technik des Ablesens der Agglutinationsröhrchen befassen. Bei den gesunden, völlig dysenteriefreien, agglutininlosen Individuen wird sich die Bazillenaufschwemmung nach Klärung des Serums in Form eines hirsekorngrossen Kreises am tiefsten Punkte der Eprouvette absetzen. Bei positiver Agglutination werden sich die verklumpten Bakterien um diesen nur angedeuteten Kreis in Form der nicht allerorts gewürdigten konzentrischen Sternfigur lagern, um nach Aufschütteln des Röhrschens das makroskopisch sichtbare Phänomen der grobflockigen Agglutination zu geben. Nun finden wir bei später serologisch ganz eindeutig positiven Fällen, die sicherlich im Anschluss an eine Erstinfektion erkrankt sind, schon in den allerersten Tagen eine Andeutung dieser Sternfigur, die bei nicht infizierten immer fehlt. Diese Art von Sternfigur, welche praktisch nur bei Säuglingen Anwendung finden kann, unterscheidet sich von der gewöhnlichen dadurch, dass beim Aufschütteln statt der grobflockigen Verklumpung die ursprüngliche diffuse Trübung wieder auftritt. Wenn wir ausserdem im Anschluss an die Erstinfektionen (id est frühestes Kindesalter) schon frühzeitig ausgesprochene Agglutinine auch in niedrigsten Titer sehen, so ist an der Diagnose einer Dysenterieerkrankung nicht zu zweifeln und der im Verlauf der Erkrankung ansteigende Titer wird uns von der Richtigkeit unserer Frühdiagnose überzeugen. Diese Erscheinung der Agglutininandeutung und des niedrigen Titers als den Ausdruck der Erstinfektion kann man schon nach 3 Tagen beobachten und sie traf bei 8 Fällen unseres Untersuchungsmaterials zu. Dass ein niedriger Agglutinationstiter der Ausdruck einer Erstinfektion ist, dürfte eine Feststellung sein, die, glaube ich, nicht bekannt ist. Ich fand nur eine diesbezügliche Andeutung in einer Arbeit von TSUKAHARA (55) über den Verlauf der Agglutininbildung bei Infektion normaler und immunisierter Tiere. Nach TSUKAHARA wurden Kaninchen, die früh auf die Zufuhr abgetöteter Typhus-, Dysenterie-, Paratyphusbazillen, Choleravibrionen, Agglutinine niedrigen Titers gebildet hatten, nach dem Verschwinden der

Agglutinine von Neuem mit der gleichen Bakterienart und der gleichen Dosis infiziert. Nach der Reinfektion kam es zu einer erneuten, jedoch verstärkten Agglutininbildung. Zu diesem Punkte schreibt SHIGA (50): »Bei normalen, niemals an Typhus erkrankt gewesenen findet nach der Typhusschutzimpfung eine Steigerung des Seruntiters von 0 auf zirka 80 statt, während eine Person, die vor 12 Jahren Typhus überstanden hatte, auf die Impfung mit einer Titersteigerung von 0 auf 640 reagierte».

Wie steht es nun mit der Häufigkeit der spezifische Rest-Agglutinine führenden, id est, infizierten Kinder, berechnet auf die einzelnen Lebensalter? Unser Material dürfte zu klein sein um ein abschliessendes Urteil in dieser Richtung zu fällen und die Aufstellung einer definitiven, richtigen Kurve zu gestatten. Diese Kurve müsste auf Tausenden von Agglutinationen fussen. Und dennoch sei es erlaubt die diesbezüglichen Ergebnisse bekannt zu geben.

Tabelle V.

Das agglutinatorische Verhalten der Individuen, die kein Ruhr-anamnese aufweisen oder deren letzte Dysenterieerkrankung in die Zeit vor zwei Jahren fällt.

Lebensalter	0.—1. Jahr	2.—4. Jahr	5.—10. Jahr	11.—14. Jahr	Über 14 Lebens- jahr
Anzahl der Agglutinationen	27	18	25	36	34
Davon agglutinierten Flexner oder Y	1	8	17	31	33
Prozentsatz der Infizierten	3.7 %	44 %	68 %	86 %	98 %

Die Tabelle zeigt ganz deutlich, dass nach der Pubertätszeit die Häufigkeit der Dysenterieinfizierten Individuen fast 100 % erreicht; mit anderen Worten jeder erwachsene Mensch der Kulturländer hat sich bereits mindestens einmal mit einem

Dysenteriebazillus (Flexner, Y) infiziert, ohne dass es ihm dabei subjektiv zum Bewusstsein gekommen sein muss. Dass manche Autoren, GRUBER (14), BAUER (2), FLU (10) wohl einen Grossteil der Erwachsenen, jedoch nicht alle für infiziert gelten lassen wollen, dürfte wohl aus dem Umstande hervorgehen, dass bei den meisten Agglutinationen die niedrigsten Verdünnungen gar nicht angestellt werden. Es war mir bewusst, dass bei dem Spitalspersonal, auf das sich grösstenteils meine an gesunden Erwachsenen angestellten Agglutinationen beziehen, wegen der gehäuften Infektionsgelegenheiten ein höherer Prozentsatz an Dysenterieinfizierter zu erwarten war, als bei den dem Spital fern stehenden Personen. Es ist dies eine Annahme, die ihre Bestätigung findet in der Arbeit von LÖWENTHAL (35), der gegenüber der Vorkriegszeit durch die während des Krieges gehäuft gebotene Infektionsgelegenheit gegenwärtig ein häufigeres Auftreten von Agglutininen feststellen konnte. Dass ein Individuum mit der Zeit, wenn es keine neuerliche Gelegenheit zu einer Infektion hat und mithin eine Anreicherung der homologen Antikörper ausbleibt (id est »Normal-Agglutinine«), ist theoretisch sicher möglich. Es ist dies ein Umstand, der die selten vorkommenden negativen Tuberkulinreaktionen trotz stattgehabter Infektion und bei Ausschluss von Anergie erklären dürfte.

Überhaupt scheint zwischen den einschlägigen Kapitel der Lehre von der Tuberkulose und den hier erörterten Punkten eine so auffallende Parallele zu bestehen, dass es geboten ist, näher darauf einzugehen, und sie zusammenfassend vorzubringen. Dies erscheint schon deswegen geboten, weil es mehr als wahrscheinlich dünkt, dass die zwischen der Tuberkulose und Dysenterie bestehende Parallele sich auch auf die übrigen einheimischen Infektionskrankheiten beziehen dürfte.

a. Gerade so wie wir bei der Tuberkulose Infektion und Erkrankung trennen müssen (HAMBURGER (17), dürfen wir diesen Satz auch für die Dysenterie als zu Recht bestehend anerkennen. Dies erhellt aus der Spezifität der Agglutination bei Dysenterie einerseits und andererseits aus den Fehlen von jedweden subjektiven wie objektiven Symptomen bei Individuen,

die einer Dysenterieinfektion ausgesetzt waren, und die vor der Infektionsgelegenheit keine, nach derselben Dysenterieagglutinine führten. (Tabelle I.) Demgemäss können wir also sagen, dass im Allgemeinen eine positive Agglutinationsprobe ebenso zu deuten ist, als eine positive Tuberkulinreaktion. Beide Reaktionen besagen nur, dass eine Infektion stattgefunden hat. Dieser Satz findet eine Einschränkung in dem Sinne, als eine im frühesten Kindesalter auftretende auf Dysenterie oder Tuberkulose verdächtige Erkrankung, bei positiver Agglutination bzw. positiver Tuberkulinreaktion, in den meisten Fällen als durch den Dysenteriebazillus, bzw. Tuberkelbazillus hervorgerufen, anzusehen ist.

b. Weiters besteht eine Parallele zwischen dem anergischen Verhalten (PIRQUET (47)) von Tuberkulose- und Dysenterieinfizierten ausgedrückt durch dem Grad der Tuberkulinempfindlichkeit bzw. der Höhe des Agglutinationstiters. Die Erscheinung der Abschwächung der Tuberkulinempfindlichkeit bei terminalen Zuständen (Anergie) finden wir auch bei Dysenterieerkrankungen in Form von niedrigen oder fehlenden Titerwerten. (Tabelle IV.) Wie weit auch interkurrente Erkrankungen im Stande sein können, die Agglutinationsfähigkeit des Serums abzuschwächen, wäre Gegenstand weiterer Untersuchungen.

c. Auch zwischen der Häufigkeit der Dysenterie- und Tuberkuloseinfizierter Individuen besteht in sofern eine Parallele, als fast alle Erwachsenen unserer Gegend mindestens einmal eine Tuberkulose- oder Dysenterieinfektion hinter sich haben (siehe BARCHETTI (1)). (Tabelle II.)

d. Sowohl die Tuberkulinreaktion als auch die Agglutinationsprobe ist als spezifisch zu bezeichnen. Mit vereinzelten undeutlichen, unspezifischen Reaktionen bei der Tuberkulinreaktion und Agglutinationsprobe muss dann gerechnet werden, wenn konzentriertes Serum oder Tuberkulin zur Verwendung kommt. Diese Erklärung trifft vor Allem zu für das Verhalten des konzentrierten Serums gegenüber dem Cholera vibrio.

Es sei noch des theoretisch viel erörterten und ebenso vielfach gedeuteten Phänomens der Co-Agglutinine, bzw. Para-

Agglutinine in Kürze gedacht. Es ist in dieser Hinsicht die Meinung noch nicht überwunden, dass ebenso wie die Normal-Agglutinine auch die Co-Agglutinine in keinen ursächlichen Zusammenhang mit einer vorausgegangenen homologen Infektion zu bringen seien. SONNE (58) meint, dass die Erscheinung der Co- bzw. Para-Agglutinine von Dysenteriebazillen nichts mit einer stattgehabten Ruhr zu tun habe, sondern nur auf die Anwesenheit von Dysenterie-, Paratyphusagglutinablen Bakterien im Darne hindeute. Ich kann dieser Meinung nicht beipflichten und führe dagegen an: Auffallend ist bei unseren Fällen das Fehlen jedweder Mitagglutinine des im Kindesalter nur selten zur Erkrankung führenden Shiga Krusebazillus. Ausgenommen sind zwei Fälle, die Kinder in der Pubertätszeit betrafen und wo eine vorausgegangene schwere Shigaruhr anzunehmen war. Hingegen sahen wir ziemlich häufig das Mitagglutinieren eines der beiden ungiftigen Stämme bei vorliegender Shiga-Kruseerkrankung. Es ist dies eine Häufigkeit, die mit zunehmendem Alter wächst. Wenn wir weiters hören, dass JEHLE (22) und EGYEDI (8) bei Dysenterieerkrankungen das Mitagglutinieren von Coli feststellen konnten, wenn man weiters hört, dass die Zahl der so genannten heterologen Agglutinine mit zunehmendem Alter, id est mit den durchgemachten Infektionen und Erkrankungen steigt, dass auch andere Autoren (KRÄGEL (27) JÜRGENS (34)) bei vorliegender Shigaruhr wohl das Mitagglutinieren der ungiftigen Stämme, nicht aber das umgekehrte Verhalten fanden und dass schliesslich die nicht endemischen Cholera und Pestbazillen nicht mitagglutinieren, so werden wir zu folgenden Schlüssen kommen müssen: Die Co- bzw. Para-Agglutinine sind Restimmun-Agglutinine (false »Normalagglutinine«), die durch eine homologe Erkrankung oder Infektion erworben wurden. Kommt es zu einer durch ein Bakterium hervorgerufenen Organerkrankung, so tritt aus immunbiologischen Gründen eine Titererhöhung aller jener Normalagglutinine ein, die dieselbe Organaffinität (Organotropie) besitzen wie das krankmachende Bakterium. Diese Titererhöhung dürfte auch dann eintreten, wenn es sich um eine rein mechanische Schädigung des Organes handelt, wofür

vor allem die Titererhöhung bei eingetretener Schwangerschaft spricht. (Siehe HAUSER 18.) Erkrankt also ein Individuum, das eine Y-Ruhr, eine Shigaruhr eine Kolizystitis und eine Meningococcen-Meningitis durchgemacht hat, an Typhus, so werden wir neben hohen Titerwerten, von Typhus-Agglutininen, auch erhöhte Titerwerte gegen Coli und Dysenterie finden, hingegen keine Erhöhung gegen Menningococcen. Diese Erklärung der Co-Agglutinine, die noch des Beweises durch das Experiment bedarf, findet ihre Stütze in der Arbeit von BIELING (3) über die »Anamnestiche Reaktion«. Bieling konnte feststellen, ein mit Shiga-Krusestämmen vorbehandeltes Tier bildet nach dem Absinken der Shigaagglutinine bei Nachbehandlung mit einem andern Ruhrbazillus oder mit dem Typhusbazillus neben dem Agglutinin, das dem Antigen der Nachbehandlung entspricht, auch solche, die dem Antigen der Vorbehandlung entsprechen. Dieser heute noch in Hypothese vorliegende Gedanke erfährt durch die Deutung der WEIL-FELIX'schen Flecktyphusdiagnose eine wesentliche Stütze. WEIL-FELIX (57) konnten finden, dass beim Flecktyphus der Proteusstamm 19, der die gleichgerichtete Organotropie besitzt, wie der unbekannte Flecktyphuserreger, regelmässig eine bedeutende Titererhöhung erfährt. Weiters konnten gelegentlich der Untersuchungen über die Flecktyphusätiologie unter anderen SPÄT (54) und WEIL-FELIX (58) berichten, dass während der Flecktyphuserkrankung die Typhusagglutinine dieselbe Titererhöhung erfahren wie nach der Typhuserkrankung oder Schutzimpfung, nachdem vor der Erkrankung ein Absinken des Titers bis zu kaum nachweisbaren Werten festgestellt worden ist.

Es ist dies eine Annahme, die auch den Befund von HISS, RUSSEL und DUVAL (20) erklären lässt, die bei Dysenteriekranken eine hohe Mitagglutination für Typhusbazillen nachweisen konnten. Mit dieser Annahme stimmt auch der Befund von KRAUS und DOVER (29) überein, die gefunden haben, dass nach einer aktiven Immunisierung gegen Shiga-Kruse der Wert der Agglutinine von Flexner und Y bedeutend ansteigt und sogar die Höhe des Hauptagglutinins für Shiga-Kruse übersteigen kann. Diese Beobachtung deckt sich weiters mit

den Untersuchungsergebnissen von KÖHLER und SCHEFFER (26) bei Typhuskranken, die von einem teilweise starken Ansteigen der Titerwerte für Bakterium Koli berichten. Auf dieselbe Weise dürfte sich auch die vermeintliche Ätiologie des Ikterus infektiosus erklären lassen, bei dem man wegen der hohen Agglutination für Bakterium Typhi in diesem Erreger solange das ätiologische Moment erblickte, bis HEUBNER (19) auf Grund der Arbeit FORSTERS (12) die typhöse Natur des Ikterus infektiosus im Abrede stellen konnte. Es führte eben beim Ikterus infektiosus der unbekannte Erreger, der dieselbe Organotropie besitzt, wie der Typhusbazillus zu einer Werterhöhung der Typhus-Restagglutinine. Andererseits haben wir, wie ich bereits oben angedeutet habe, das Recht zur Annahme, dass bei Infektion mit einem Bakterium die Agglutinine, die eine andere Organotropie besitzen, keine Wertsteigerung erfahren. Ich verweise in dieser Hinsicht auf eine Mitteilung PALTAUF's (42), wonach bei einer Infektion mit einem Malaria-plasmodium, das eben eine ausgesprochene Affinität zu den Erythrozyten zeigt, keine Steigerung der Typhus-Agglutinine zu beachten ist. Ich habe oben angedeutet, dass den Phänomen der Mitagglutination die Rolle einer immunbiologischen Prophylaxe zufalle. Es ist dies eine Behauptung, die nach den eben Gesagten verständlich wird. Wenn wir die Zweckmässigkeit jedes biologischen Geschehens voraussetzen, so können wir uns das Phänomen der Mitagglutination nicht anders vorstellen, als dass ein durch einen bestimmten Infekt heschdigtes Organsystem zur Abwehr der noch zu erwartenden Sekundärinfekte alle gleichgerichteten zur Verfügung stehenden Restimmunkörper mobilisiert und sie durch Titererhöhung wehrfähig macht. Blicken wir auf das Wesentliche vorliegender Arbeit zurück, so ergibt sich folgende.

Zusammenfassung der Ergebnisse.

1. Die Spezifität der Agglutinine für die Flexner, Y Stämme des Dysenteriebazillus erhellt aus dem Verhalten der Agglutinationskurven und aus dem Fehlen von Normalagglutininen

bei ruhrfreien Individuen. Die Anwesenheit der »Normal-Agglutinine« ist immer der Ausdruck einer stattgehabten Infektion mit dem homologen Bakterium, weshalb die Normalagglutinine besser als Restimmunagglutinine bezeichnet werden mögen.

2. Den Kindern des ersten Lebensjahres kommt bei stattgehabter Infektion auch die Fähigkeit der Agglutininbildung zu. Die Titerhöhe selbst aber erreicht in der Regel nur geringe Höhen.

3. Die Agglutination ist in den ersten Tagen sehr oft unvollständig und zeigt sich in Form einer Sternfigur an Boden des Röhrchens voraus, die bei nicht infizierten Individuen fehlt. Diese Andeutung ist bei Erstinfektionen (praktisch genommen im frühesten Kindesalter) schon in den ersten 3 Krankheitstagen nachzuweisen, spricht für die Spezifität der vorliegenden Erkrankung und ist aus prophylaktischen Gründen ein wertvolles Frühsymptom.

4. Die Zahl der mit Elexner- und Y-Dysenterie infizierten Individuen ist schon im frühesten Kindesalter verhältnismässig hoch, von den Erwachsenen haben alle eine Infektion hinter sich.

5. Die Co- bzw. Para-Agglutinine sind ebenso wie die Normalagglutinine der Ausdruck einer stattgehabten Infektion mit dem homologen Antigen. Kommt es zur Erkrankung eines Organes, so werden aus immunbiologischen Gründen nur die von jenen Antigenen stammenden Co-Agglutinine in ihrem Titer erhöht werden, die dieselbe Organaffinität besitzen, wie das krankmachende Antigen.

Literatur.

1. BARCHETTI: Zur Häufigkeit der Tuberkulose im Kindesalter, Archiv für Kinderheilkunde, Band 71.
2. BAUER, ELLENBECK und FROMME: »Über Y-Ruhr bei Säuglingen und kleinen Kindern«. Archiv für Kinderheilkunde 60—61, S. 35.

3. BIELING: Anamnestische Reaktion. Zeitschrift für Immunitätsforschung, Bd. 28, S. 246.
4. BINGEL: Deutsches Archiv für klinische Medizin 1918 S. 280, zitiert im Zentralblatt für Bakt. 1920, Bd. 69, S. 161.
5. —: Deutsche medizinische Wochenschrift, 1919, Nr. 22.
6. CAFASSO und LÖW: W. klinische Wochenschrift, 1919, S. 687.
7. DÜNNER: Berliner klinische Wochenschrift, 1915, S. 1148.
8. EGYEDI: Über Spezifitätskontrolle der Agglutination. D. M. W. 1918, Nr. 19, S. 522.
9. EHRLICH: zitiert von Landsteiner und Reich im Zentralblatt für Bakt., Bd. 39, S. 712.
10. FLU: Zitiert im Zentralblatt für Bakteriologie 1920—1921.
11. FEER: M. med. Wochenschrift, 1919, Nr. 13.
12. FORSTER: M. med. Wochenschrift 1905, Nr. 31, zitiert von Heubner, Kinderheilkunde, Bd. II, S. 484.
13. FRÄNKEL: Deutsche med. Wochenschrift, 1897, Nr. 3.
14. GRUBER SCHÄDEL, ALBERT: Agglutination m. Leichenserum, Zeitschrift für Bakt., Bd. 81/18, S. 236.
15. —: Zitiert im Kolle-Wassermann'schen Handbuch, Bd. II, S. 534.
16. HAENDEL: Arbeiten aus dem kaiserlichen Gesundheitsamt, Bd. 28, S. 359.
17. HAMBURGER: »Allgemeine Pathologie und Diagnostik der Kindertuberkulose.« Verlag Franz Deutike, Wien 1910.
18. HAUSHERR: Zentralblatt für Bakt., Originalband 87, S. 95.
19. HEUBNER: Kinderheilkunde bd. II, S. 484.
20. HISS, RUSSEL und DUVALL: zitiert von Otto Lentz im Kolle-Wassermann'schen Handbuch Bd. III, S. 948.
21. HOTZEN: »Klinische und bakt. Beobachtungen über Ruhr im Kindesalter«, Jahrbuch für Kinderheilkunde, Bd. 89, S. 114.
22. JEHL: Neue Beiträge zur Bakteriologie und Epidemiologie der »Ruhr im Kindesalter«, Jahrbuch für Kinderheilkunde, Bd. 62, S. 547.
23. KARCZAG: W. klin. Wochenschrift, 1922, Nr. 35.
24. KNÖPFELMACHER: Mediz. Klinik, Jahrgang 1908, Nr. 34.
25. KÖHLER: Zur Diagnose der Ruhr, M. med. Wochenschrift 1918, S. 725.
26. KÖHLER und SCHEFFER: M. med. W. 1900, Nr. 22.
27. KOLLE-SCHÜRMANN: zitiert in Kolle-Wassermann, Bd. JV, (Cholera) S. 61.
28. KOLLE-WASSERMANN: Bd. II: 1, S. 528—530.
29. —: Bd. II: 1, S. 516 und S. 518.
30. KRÄGEL: Zentralblatt für Bakt., Bd. 58, Heft 1.

57. WASSERMANN: Zitiert von Kolle-Wassermann, Handbuch II:1, S. 521.
 58. WEIL-FELIX: Zur serologischen Diagnose des Fleckfiebers, W. Klin. Wochenschrift, 1916, S. 53.
 59. —: Über die Beziehungen der Gruber-Widal'schen Reaktion zum Fleckfieber, W. klin. Wochenschrift 1916, S. 974.
 60. WIDAL: zitiert von Kolle-Wassermann, Handbuch Bd. II, S. 521.
 61. P. WIDOWITZ: M. med. Wochenschrift, 1922, Nr. 7.
-

Recherches sur le suc gastrique chez les enfants de 1 à 12 ans

par

Docteur EMIL KLEMENTSSON.

Déjà ALBU¹, de Berlin, qui en faisant des recherches sur le suc gastrique avait trouvé de l'achylie gastrique chez 31 enfants entre 4 et 10 ans, avait fait un appel énergique aux médecins d'enfants, pour les inviter à faire des recherches sur la fonction gastrique, aussi bien chez des enfants bien portants que chez ceux présentant des symptômes gastro-intestinaux. A juger de ce qui a paru dans la littérature pédiatrique, cet appel n'a pas été écouté.

Dans l'Archiv für Kinderheilkunde 1914, WEGNER² rapporte que parmi 80 enfants entre 2 et 13 ans, examinés à la polyclinique et tous souffrant de manque d'appétit ou de douleurs gastriques, il avait trouvé deux cas d'hyperacidité et 16 cas d'achylie.

KRONENBERG³, dans Jahrbuch für Kinderheilkunde 1915, a rendu compte de ses recherches faites chez des nourrissons et chez 4 enfants, âgés de 14 à 21 mois.

Des recherches précises et systématiques, comme les comprenait ALBU, manquaient avant que les danois AAGE JACOBSEN⁴ dans Acta medica Scandinavica 1920, INGEBORG CHIEVITZ⁵ dans

¹ Therap. des Gegenw. 1913.

² Acta pædiatrica 1921. Vol. I Fasc. 3, pag. 298.

³ Jahrb. f. K. 12, p. 419 et 28. 1915.

⁴ Acta medica Scandinavica. Vol. 1—11, Fasc. VI, p. 775.

⁵ Acta pædiatrica 1922. Vol. I. Fasc. 4, p. 416.

Acta pædiatrica 1922 et POUL HERTZ¹ dans Acta pædiatrica 1921, avaient communiqué les résultats de leurs travaux.

Jacobsen a examiné 25 enfants, n'ayant pas de symptômes gastriques et se trouvant à l'hôpital pour d'autres maladies, principalement pulmonaires, 6 enfants avec des troubles gastro-intestinaux aigu et 24 enfants avec des troubles gastro-intestinaux subaigus et chroniques. L'âge des enfants était de 1 à 4 ans.

Il résulte des recherches concernant les enfants du premier groupe, les soi-disants bien portants, que le chiffre trouvé au moyen de papier congo, aussi bien que celui de phénolphtaléine, était dans la règle inférieur au chiffre correspondant chez les adultes (le chiffre au congo entre 6 et 30, celui à la phénolphtaléine entre 30 et 60); chez 2 enfants la réaction au congo était absente.

Sur les 6 enfants, à maladie aiguë, du second groupe, 1 avait le suc gastrique normal, les autres 5 avaient une sécrétion d'acide chlorhydrique inférieure à la normale et nulle réaction au congo; chez un enfant, la sécrétion devint normale aussitôt que les symptômes de sa maladie avaient disparu.

Au sujet des enfants du troisième groupe, il dit: les enfants au-dessus de un an, atteints de maladies subaiguës ou chroniques du tube digestif, présentent très souvent des irrégularités de la sécrétion stomacale. Chez les trois quarts du nombre, il y avait de l'achylie ou de l'hypochylie. La sécrétion d'acide chlorhydrique ou de pepsine fut souvent améliorée ou tout à fait normale quand le malade était guéri.

Dans un asile d'enfants Hertz a examiné 30 enfants bien portants; il conclut que la sécrétion d'acide chlorhydrique de l'estomac chez des enfants bien portants entre un et six ans est en moyenne un peu inférieure à celle des adultes, mais qu'autrement, elle ne présente pas de différences essentielles.

Chez 6 enfants sur 30, il trouvait de l'achylie gastrique (c'est-à-dire pas de réaction au réactif de Gunzbourg, ni au papier congo; des chiffres bas à la phénolphtaléine et pas de pepsine).

¹ Acta pædiatrica 1921. Vol. I. Fasc. 3, p. 298.

Comme résultat final de ses propres recherches et de celles de Jacobsen, il indique entre autres choses: l'achylie n'est pas rare chez les enfants de bas âge. L'achylie peut rester entièrement latente pendant longtemps, mais il est à supposer qu'elle peut aussi provoquer des symptômes dyspeptiques et occasionner des affections intestinales ultérieures.

Depuis l'automne 1922, j'ai examiné le suc gastrique de 166 enfants provenant de l'Hopital des Enfants de Malmoe et de la Crèche méridionale de Malmoe. J'ai appliqué le même procédé de recherches que Jacobsen, c'est-à-dire le repas d'épreuve ordinaire d'Ewald, avec cette différence que le repas a été un peu plus copieux (20 gr. de biscuits + 200 gr. de thé non sucré pour les petits enfants et 30 gr. de biscuits + 300 gr. de thé non sucré pour les plus grands, contre 20 gr. de biscuits + 125 gr. de thé qu'employait Jacobsen); le repas a toujours été donné à jeun et retiré avec une sonde ordinaire N° 8 à 16, juste trois quarts d'heure après que l'enfant avait fini son repas; la quantité de ce qui a été ainsi extrait a été mesurée; selon l'aspect on l'a qualifié comme bien, mal, ou non digéré; la quantité de mucus a été déterminée et notée 0, +, ++, +++; pour le titrage on a prélevé 10 cc., ou s'il n'y avait pas tant, 5 cc. du contenu stomacal filtré; pour déterminer le taux de l'acide et l'acidité totale, on s'est servi de papier congo et de phenolphthaléine comme indicateurs. Dans la plupart des cas, les selles ont été examinées au point de vue sang et mucus.

J'ai divisé les cas en quatre groupes: enfants sans symptômes pathologiques du tube digestif, enfants avec affection intestinale aiguë, enfants avec affection intestinale chronique, et enfants qui, sans présenter de symptômes d'affection intestinale proprement dite, se plaignent toujours de douleurs à l'estomac.

Le groupe I contient 111 enfants, d'une part des enfants bien portants de la Crèche méridionale de Malmoe, d'autre part des enfants qui ont été admis dans l'Hopital des enfants de Malmoe pour une autre maladie qu'une affection intestinale. Au moment de l'examen, tous, sauf quelques anémies et tuber-

culoses des ganglions bronchiques, étaient à considérer comme des convalescents.

Suivant l'âge des enfants, j'ai subdivisé ce groupe en quatre parties: A. contient 30 enfants de 1 à 2 ans, B. 25 enfants de 2 à 4 ans; C. 27 enfants de 4 à 7 ans; D. 29 enfants de 7 à 12 ans.

La quantité du repas retiré variait de 25 à 175 cc. et se tenait dans la règle à environ 100 cc.

En regardant d'abord le tableau I, nous voyons que la digestion dans tous les cas a été bonne, à l'exception des N^{os} 7, 12, 25 et 31, chez qui la selle était molle et contenait des parties non digérées; que dans $\frac{1}{3}$ des cas (9 enfants) le contenu stomacal été mal digéré et dans $\frac{1}{6}$ des cas (5 enfants) mêlé d'un peu de mucus; la réaction au papier congo s'est faite dans 25 cas, mais a été absente dans 5 cas (N^{os} 2, 3, 15, 21 et 23); le chiffre au papier congo varie de 2 à 23; l'acidité totale varie de 10 minimum à 44 maximum. Le 1^{er} groupe présente le chiffre moyen au congo de $6,7 \pm 1,2$ et à la phénolphtaléine de $23,4 \pm 1,8$.

Au tableau 2 nous remarquons que la digestion dans tous les cas a été excellente, qu'en 9 cas le contenu stomacal a été mal digéré et mêlé d'une quantité de mucus peu considérable. La réaction au papier congo se fit chez tous les enfants à l'exception d'un cas, N^o 4, où elle manquait; le chiffre au congo varie de 3 à 24. L'acidité totale varie de 3 minimum à 50 maximum. La moyenne pour le congo était $11,0 \pm 1,3$ et pour la phénolphtaléine $30,8 \pm 2,0$.

Dans le tableau 3, nous trouvons également que la digestion a été excellente dans tous les cas, que dans 11 cas le contenu stomacal a été mal digéré et dans 10 cas mêlé d'un peu de mucus. La réaction au papier congo qui existait dans tous les cas, variait de 3 minimum à 33 maximum. L'acidité totale variait de 23 minimum à 63 maximum. La moyenne au congo est de $15,8 \pm 1,50$ et à la phénolphtaléine de $35,4 \pm 1,8$.

Au tableau 4, la digestion, à l'exception d'un cas, a été bonne; dans le cas N^o 10 le contenu recueilli était légèrement

mêlé de mucus; la réaction au congo qui existait dans tous les cas, variait de 6 minimum à 40 maximum. L'acidité totale variait de 16 minimum à 60 maximum. La moyenne au congo $16,3 \pm 1,6$ et à la phénolphthaléine $33,6 \pm 1,8$.

Le tableau 5, qui est un résumé des quatre tableaux précédents, calculé par la méthode statistique ordinaire (voir CHARLIER, Vorlesungen über die Grundzüge der Mathematischen Statistik) donne comme résultat de nos recherches — ce qui se voit aussi à la courbe au tableau 6 — que le chiffre au congo aussi bien qu'à la phénolphthaléine augmente très rapidement pendant les premières années de l'enfance et arrive quelque part, entre l'âge de 4 et 7 ans, à un maximum auquel il se maintient d'une façon assez constante pendant tout le reste de l'enfance.

FABER, dans son »Traité de médecine interne», donne comme chiffre moyen pour adultes de la réaction au congo 30 à 60; à la phénolphthaléine 50 à 80. Si je ne compte comme normaux que les chiffres qui tombent en dedans des limites déterminées par la dispersion, j'obtiens pour toute l'enfance une variation de l'index au congo de 0 à 25, à la phénolphthaléine de 14 à 45.

Dans 6 cas la réaction au congo était négative. 5 cas appartenaient au groupe des enfants les plus jeunes, 2 âgés de 1 an, 3 âgés de 2 ans, le sixième appartenait il est vrai au groupe 2, mais était un de ses membres les plus jeunes, âgé de 2 ans et demi. Chez tous, la digestion était bonne. Le contenu stomacal était digéré chez 4, et chez les 2 autres à moitié digéré et non digéré; chez 1 mêlé d'un peu de mucus. 3 enfants, de la Crèche, étaient à juger de leur apparence, bien portants et vigoureux: les autres étaient soignés à l'Hôpital des Enfants, un pour bronchite aiguë plus grippe, un pour anémie, et un pour rachitisme. Chez aucun des enfants il n'y avait de symptômes de troubles gastro-intestinaux.

Jacobsen trouvait de l'achylie chez 2 enfants sur 25, donc 8 %, Hertz chez 6 enfants sur 30, donc 20 %, j'en ai trouvé chez 6 sur 111 enfants, ou 5,4 %, ou si, pour établir une comparaison plus juste avec Hertz, qui n'a pas examiné les

enfants au-dessus de 6 ans, j'élimine les cas au-dessus de 6 ans, je trouve 6 sur 74, ou 8 %.

Quelle peut être la cause de l'achylie?

On s'est demandé si elle ne pouvait pas être congénitale et constituer l'élément étiologique de l'achylie gastrique chronique.

Quelques auteurs allemands considèrent que la constitution générale nevropathique (Albu et Wegner) ou la diathèse exudative (SPIET HOFF) jouent un certain rôle dans l'apparition de l'achylie dans la première enfance; aucun de mes cas n'a présenté de symptômes d'une telle diathèse.

Hertz conclut de ses recherches que l'achylie gastrique n'est pas rare dans la première enfance et que, selon toute vraisemblance, elle dépend d'une maladie de la muqueuse gastrique provenant d'une lésion infectieuse ou toxique produite par la voie directe ou hématogène. Il est possible que dans un de mes cas, une telle infection parentérique peut être considérée comme cause de l'achylie. La malade entraînait dans l'hôpital à l'âge de trois mois, le 11 avril, pour bronchite, elle pesait alors 4,750 gr.; s'y trouvait bien, augmentait normalement de poids jusqu'à ce que le 4 août elle fit une grippe avec complication otique, pas des symptômes gastro-intestinaux, en dehors du manque d'appétit et de la perte de poids; à cause d'une récurrence de l'affection otique, on ne pouvait la considérer comme pleinement rétablie que le 11 novembre; elle pesait alors 7,650 gr. c'est-à-dire quelques centaines de grammes de plus que le 4 août; depuis cette date elle s'est très bien portée, de sorte qu'à la prise du repas d'épreuve, à l'âge d'environ un an, elle pesait 11,000 gr., ce qui est à peu près le poids normal.

Dans les autres 5 cas, on ne trouve rien qui indique une telle origine de l'achylie; 3 enfants étaient tout à fait bien portants et, d'après le dire des mères, ils l'avaient toujours été, les 2 autres étaient soignés pour rachitisme et anémie, maladies qui n'entraînent pas, autant qu'on sache, de l'achylie.

Dans le manuel de CZERNY-KELLER » Des Kindes Ernährung, Ernährungsstörungen und Ernährungstherapie, Volume I, pages

61 et 62, on lit: Chez des nourrissons bien portants on trouve de l'acide chlorhydrique libre de $\frac{5}{4}$ d'heure à 2 heures après l'ingestion du lait tété spontanément. A l'alimentation artificielle, l'acide chlorhydrique libre n'apparaît que bien plus tard, si le pouvoir des aliments de fixer l'acide chlorhydrique n'est pas abaissé artificiellement par quelque procédé. Même à l'alimentation avec du lait de vache dilué, l'acide chlorhydrique libre ne se montre pas, le plus souvent, que 2 h. à 2 h. $\frac{1}{2}$ après le repas. La sécrétion de l'acide chlorhydrique est provoquée régulièrement par l'ingestion du lait dans l'estomac; souvent elle manque complètement, comme les recherches de V. JAKSCH & WOHLMANN l'ont montré dans les cas où les enfants ont pris du thé ou de l'eau albuminée.

Leurs expériences sur des nourrissons ne peuvent cependant pas être comparées avec celles que j'ai entreprises sur des enfants plus âgés, puisque leur repas d'épreuve consistait d'un côté en lait et en mélanges au lait qui fixent fortement l'acide chlorhydrique, et de l'autre côté de thé et de l'eau albuminée qui n'excitent pas suffisamment la muqueuse stomacale.

Comme il a été dit plus haut, Ingeborg Chievitz a fait des recherches sur nourrissons; nos recherches ne sont pas non plus tout à fait commensurables, elle a en effet employé un autre repas d'épreuve, celui recommandé déjà en 1902 par Adolphe Meyer, consistant en une décoction tamisée de gros grains d'orge, avec addition de 2 % de sucre. Cependant, afin de pouvoir établir une comparaison entre ces deux repas d'épreuve, elle a donné un jour le repas ordinaire d'Ewald, et le lendemain de l'eau d'orge; les résultats se trouvent exposés au tableau N° 7; ils montrent que l'on n'obtient qu'exceptionnellement la réaction positive de l'acide chlorhydrique après le repas d'Ewald, à savoir 4 fois sur 37, tandis qu'avec le repas d'eau d'orge, la réaction positive s'est faite dans 25 cas sur 37. La réaction au congo manquait également plus souvent après le premier repas qu'après le second, dans 13 cas contre 5. En ce qui concerne l'acidité totale, c'est le contraire qui a lieu, dans 28 cas sur 37, l'acidité totale est plus grande

après le repas d'Ewald qu'après l'eau d'orge; Chievitz en conclut que le repas d'Ewald fixe l'acidité chlorhydrique à un degré bien supérieur que l'eau d'orge et que la valeur supérieure de l'acidité totale dépend d'une part de ce fait que ce repas, en soi, est de réaction acide et d'autre part, qu'il provoque réellement une sécrétion gastrique plus abondante.

Dans le résumé de ses examens à l'eau d'orge, elle dit entre autres choses ce qui suit: »Les enfants au-dessous de un an présentent des valeurs d'acide chlorhydrique inférieures à celles que l'on trouve chez les enfants plus âgés, après l'ingestion du même repas d'épreuve.

»Chez les enfants nourris sans lait ou avec peu de lait pendant un temps assez long, on trouve les mêmes valeurs d'acide chlorhydrique que chez ceux qui avaient été nourris avec du lait.

»Chez les enfants bien portants on trouve d'une façon constante la réaction positive de l'acide chlorhydrique libre; les valeurs moyennes sont au Günsbourg 8, au congo 11, à la phénolphthaléine 14. Chez les enfants atteints de troubles digestifs aigus ou chroniques, on trouve, dans la moitié des cas, de l'hypo- ou de l'achylie.

De l'achylie congénitale ne fut observée chez aucun des 54 enfants examinés.»

Je regrette de n'avoir fait connaissance des travaux de Chievitz qu'après avoir terminé mes propres recherches; je n'ai donc pu faire des expériences avec de l'eau d'orge sur les enfants que j'ai examinés.

En regardant le tableau de Chievitz, nous trouvons que parmi les trois enfants bien portants examinés par elle avec le repas d'Ewald, 1 avait la réaction au congo négative et que les deux autres avaient l'un 6 et l'autre 9 au congo; tandis qu'au repas d'eau d'orge, les valeurs au congo étaient respectivement de 12, 10, 10. Donc après le repas d'Ewald, de l'achylie absolue, tandis que le second repas donne une valeur qui dépasse la moyenne indiquée par l'auteur. En faisant abstraction de mon cas de grippe, déjà décrit, les autres 5 cas sont âgés de 1 à 2 ans $1/2$, l'âge où la sécrétion de l'estomac,

comme nous l'avons vu sur les tableaux déjà exposés, et suivant les résultats concordants de tous les auteurs, est peu abondante, pour augmenter progressivement à mesure que l'enfant grandit, sans cependant jamais atteindre pendant toute l'enfance la valeur considérée comme normale pour les adultes. De même que chez les enfants au-dessous de 1 an, le pouvoir du repas d'Ewald de fixer l'acide chlorhydrique a été trouvé assez grand pour faire croire à l'achylie là, où en réalité elle n'existait pas, la quantité d'acide chlorhydrique secrétée n'ayant pas été plus grande qu'elle n'ait pu être fixée par la bouillie de biscuits, de même j'estime qu'on a le droit de supposer que ce fait peut se produire chez les enfants ayant 1 an de plus; leurs conditions alimentaires ne sont pas trop différentes, pour toutes les deux espèces le lait est encore l'aliment principal et, du reste, les résultats des recherches de Chievitz montrent que l'on trouve la même valeur de l'acide chlorhydrique chez les enfants nourris sans lait ou avec peu de lait que chez ceux qui sont nourris avec du lait. Si ces conclusions se montrent exactes, ce qui naturellement doit faire l'objet de nouvelles recherches, il s'ensuit qu'il n'existe pas d'achylie chez les enfants bien portants.

Ce pouvoir de fixer l'acide chlorhydrique que possède le repas d'Ewald, permet de faire des comparaisons avec les résultats rapportés dans de Manuel de Czerny Keller, mentionné plus haut, concernant le pouvoir que possèdent les repas d'épreuve, capables de fixer l'acide chlorhydrique, de retarder la réaction indiquant la présence de l'acide chlorhydrique libre dans le contenu stomacal retiré. D'abord le repas ingéré fixe une certaine quantité de l'acide chlorhydrique secrété et ce n'est qu'après que l'on peut démontrer l'existence de l'acide dans le contenu stomacal, peut-être, comme nous l'avons dit plus haut au sujet des nourrissons, seulement 2 à 2 h. $\frac{1}{2}$ après. L'exactitude de cette hypothèse ne pourra être prouvée qu'en attendant de retirer le repas d'épreuve jusqu'à ce que ce laps de temps soit écoulé.

Le groupe N° 2 comprend 12 enfants, tous tombés malades subitement et chez qui le repas d'épreuve a été donné dans l'espace d'un jour à une semaine après le début de la maladie.

Tous les enfants ont eu des vomissements et des selles liquides non digérées. Au total 18 repas ont été donnés, dont 6 ou avant la maladie, ou après la guérison; la quantité du liquide retiré a varié de 45 à 150 cc.; le contenu stomacal était 8 fois normal et 3 fois peu digéré; pour N° 2 il manque des notes là-dessus; chez le N° 3 il était un peu mêlé de mucus. Le chiffre au congo variait de 2 à 30; 1 fois, chez N° 3, la réaction au congo était négative. L'acidité totale variait de 10 à 50. Chez 6 enfants le repas d'épreuve fut pris 2 fois, à des intervalles différents, on a alors constaté le fait intéressant que chez la moitié, N° 3, 5 et 6, chez qui le second repas d'épreuve fut pris quelques jours après la guérison, le chiffre au congo aussi bien que celui à la phénolphthaléine avait augmenté assez considérablement, tandis que chez les 3 autres, N° 8, 9 et 12, chez qui le second repas avait été pris pendant l'état aigu de la maladie, le même fait s'est produit, c'est-à-dire que les deux chiffres, au congo et à la phénolphthaléine avaient beaucoup augmenté.

Le nombre des observations n'est pas grand, il est vrai, mais le résultat des examens ne diffère d'aucune manière de que nous avons déjà vu se produire chez des enfants bien portants.

Je me crois donc autorisé de conclure que les troubles gastro-intestinaux aigus chez les enfants de 1 à 8 ans n'influencent pas nécessairement la sécrétion gastrique.

Il est vrai que Jacobsen a eu d'autres résultats; il n'a trouvé en effet pas moins de 5 cas d'achylie sur 6, mais tous ces enfants sont très jeunes, 3 avaient 14 mois, 2 avaient 20 mois; mon cas d'achylie n'était pas non plus âgé de plus de 18 mois; son cas N° 6, un enfant de 6 ans, avait un chiffre au congo élevé, 36, et le chiffre à la phénolphthaléine était 53.

Au tableau N° 9, nous trouvons le groupe 3, comprenant 30 enfants, âgés de 1 à 11 ans, qui tous avaient eu des symp-

tômes gastriques chroniques; 11 avaient des symptômes aussi bien gastriques qu'intestinaux; 3 enfants, N° 6, 12 et 25, souffraient de manque d'appétit et de vomissements; 4 enfants, N° 7, 8, 11 et 25, ne souffraient que de l'intestin; 12 étaient au moment de l'examen exempts de symptômes.

Ces 30 enfants ont pris au total 45 repas d'épreuve. La quantité de liquide retiré variait de 20 à 150 cc.; dans tous les cas, sauf trois (N° 5, 6 et 19) le contenu était mal digéré, dans la moitié du nombre mêlé d'un peu de mucus, dans 2 cas (N° 17 et 22) mêlé de beaucoup de mucus. La réaction au congo était négative dans tous les cas, sauf 4 (N° 6, 8, 13 et 28) où elle variait de 1 à 3; le chiffre à la phénolphthaléine se trouvait 4 fois entre 1 et 10, 14 fois entre 11 et 20, et 2 fois il était respectivement 23 et 24, donc inférieur à celui des tableaux des enfants ne souffrant pas de l'estomac et de l'intestin. Dans 8 cas, le repas d'épreuve a été répété une ou plusieurs fois. Dans 5 de ces cas la sécrétion d'acide chlorhydrique s'améliorait à mesure que l'état de santé de l'enfant s'améliorait; le chiffre au congo s'élevait chez le N° 5 de 0 à 16; chez le N° 19 de 0 à 3; chez le N° 23 de 0 à 4; chez le N° 25 de 0 à 7 et à 14; chez le N° 28, de 2 à 10 et à 12; de même le chiffre à la phénolphthaléine augmentait de 2,5 à 32; de 15 à 18; de 8 à 14; de 10 à 36; de 23 à 24. Dans les 3 cas restants (N° 9, 11 et 22) la sécrétion de l'acide chlorhydrique se maintenait assez constante à tous les examens; la réaction au congo était négative dans tous les dix repas; l'acidité totale ne changeait pas non plus d'une façon appréciable; ce qui n'est pas très remarquable, puisque chez ces 3 cas, l'état de santé n'était pas notablement amélioré.

Comme résultat de ce tableau, il appert donc que chez les enfants souffrant de maladies chroniques gastro-intestinales, la sécrétion du suc gastrique est très abaissée; que dans 26 cas il y avait de l'achylie absolue, et dans 4 cas de l'hypochylie avec respectivement 1 et 3 comme chiffres au congo; que la sécrétion gastrique s'améliorait à mesure que l'état de l'enfant devenait meilleur.

Dans le groupe 4, au tableau N° 10, j'ai réuni 13 enfants bien portants, à l'âge de 6 à 14 ans, qui, sans présenter de symptômes de troubles digestifs proprement dits, se sont plaints de douleurs à l'épigastre, tantôt avant, tantôt après le repas; pas de signes de vers intestinaux, ni rien de maladif des autres organes. Comme le tableau le démontre, la digestion fut dans tous les cas excellente; l'aspect du repas retiré dans environ la moitié des cas (6) demi-digéré, respectivement non digéré, une fois mêlé de quelque mucus. La réaction au papier de congo variait de 10 à 50; 5 fois de 10 à 19, 5 fois de 20 à 29; 2 fois de 30 et 32 et une fois 50; l'acidité totale variait de 26 à 78, 2 fois 20 à 29, 5 fois de 30 à 39, 2 fois de 40 à 49, 2 fois de 50 à 52; une fois 60 et une fois 78.

Le résultat de ce tableau est donc que, chez les enfants appartenant au groupe 4, la sécrétion du suc gastrique ne diffère en rien de celle qui se produit chez les enfants exempts d'affections gastro-intestinales, âgés de 4 à 12 ans, ainsi que nous voyons aux tableaux 3 et 4.

En résumant le résultat de mes recherches, je trouve donc:

1) — *La sécrétion d'acide chlorhydrique de l'estomac chez les enfants bien portants, âgés de 1 à 12 ans, est considérablement inférieure à celle estimée normale chez les adultes; elle est à son minimum à l'âge de 1 an, augmente pendant les premières années très rapidement et arrive quelques part entre 4 et 7 ans à un maximum auquel elle se maintient assez constante pendant toute l'enfance.*

2) — *S'il existe une achylie réelle chez les enfants bien portants, est une question qu'il faut examiner en faisant de nouvelles recherches, au moyen du repas d'eau d'orge, proposé par Ingelborg Chievitz.*

3) — *Les troubles gastro-intestinaux aigus ne semblent pas, d'après mes recherches, influencer la sécrétion de l'acide chlorhydrique stomacale.*

4) — *Chez les enfants avec troubles gastro-intestinaux chroniques, on a trouvé de l'achylie ou de l'hypochylie dans tous les cas. A mesure que l'état de l'enfant s'améliorait, la sécrétion de l'acide chlorhydrique est devenue plus abondante, respectivement normale.*

N° 1. Groupe Ia.

Repas d'Ewald.

N°	Âge	Diagnostic	Digestion	Aspect	Mucus	Congo	Résol- panad.
1	9/12 an ♀	Eczéma facial	sans remarque	digéré	0	2	12
2	1 " ♀	Nulle maladie	"	"	0	0	16
3	1 " ♀	Bronchite diff.	"	demi "	0	0	17
4	1 " ♂	Eczéma facial	"	"	0	5	21
5	1 " ♀	Eysipèle, pneumonie	"	"	0	10	30
6	10/12 " ♂	"	"	demi "	0	4	18
7	1 1/4 " ♂	Bronchite diff.	épaisse	non "	+	15	35
8	1 1/4 " ♂	Impétigo	sans remarque	"	0	2	16
9	1 1/2 " ♂	Aphtes	"	"	0	2	12
10	1 1/2 " ♂	Anémie	"	"	0	4	24
11	1 1/2 " ♂	"	épaisse	"	0	4	28
12	2 ans ♀	Rachitisme	sans remarque	"	0	3	20
13	2 " ♀	"	"	non "	+	2	20
14	2 " ♀	"	"	"	0	0	10
15	2 " ♀	Bronchite diff.	"	"	0	4	21
16	2 " ♀	Adénites du cou	"	"	0	2	13
17	2 " ♀	Pneumonie	"	"	+	9	31
18	2 " ♂	Scrofules	"	bien "	0	23	38
19	2 " ♂	Rachitisme	"	"	0	18	32
20	2 " ♀	"	"	"	0	0	15
21	2 " ♂	"	"	"	0	14	40
22	2 " ♀	"	"	non "	+	2	16
23	2 " ♂	Anémie	"	"	0	0	8
24	2 " ♂	Angine	selles peu solides	bien "	0	20	40
25	2 " ♂	Bronchite	sans remarque	"	0	16	44
26	2 " ♂	"	"	"	0	6	24
27	2 " ♀	Pneumonie	"	"	+	15	32
28	2 " ♀	Bronchite	"	demi "	0	3	18
29	2 " ♀	Anémie	"	"	0	8	28
30	2 " ♀	"	peu solide, non digérée	non "	+	8	24

Acidité totale de 10—19 12 fois
 20—29 10 "
 30—39 5 "
 40—49 3 "

Congo de 0 5 fois
 1—9 17 "
 10—19 6 "
 20—29 2 "

N° 2. Groupe I b.

Repas d'Ewald.

N°	Âge	Diagnostic	Digestion	Aspect	Mucus	Congo	Phénot. pathol.
1	2 1/2 ans ♂	Nulle maladie	sans remarque	digéré	—	10	28
2	2 1/4 » ♂		»	»	—	19	42
3	2 1/2 » ♂		»	»	—	23	44
4	2 1/2 » ♂			»	+	0	26
5	3 » ♀			»	—	8	49
6	3 » ♀			non	»	+	12 28
7	3 » ♂		mal digérée	»	»	+	3,5 16
8	3 » ♂		sans remarque	»	—	5	20
9	3 » ♂	Impétigo	»	»	—	23	41
10	3 » ♀	Pneumonie	»	»	—	10	33
11	3 » ♀		»	»	—	5	26
12	2 1/2 » ♀	Bronchite	»	»	—	3	22
13	3 3/4 » ♀			non	»	+	13 32
14	4 » ♀			»	»	+	17 44
15	4 » ♂			»	»	+	12 35
16	4 » ♂	Pneumonie	»	»	»	—	8 30
17	4 » ♂	Diathèse exsudative	»	»	—	3	22
18	4 » ♀		»	non	»	+	6 27
19	4 » ♂		»	»	»	+	14 34
20	4 » ♀	Pneumonie	»	»	»	—	20 37
21	4 » ♀	Faiblesse générale	»	»	—	8	22
22	4 » ♂		»	»	+	24	50
23	4 » ♀		»	demi	»	—	9 18
24	3 » ♂		»	»	—	14	30
25	3 » ♀		»	»	—	3	15

Congo de 0 1 foi

1—9 11 fois

10—19 9 »

20—29 4 »

Acidité totale de 10—19 3 fois

20—29 9 »

30—39 7 »

40—49 5 »

50—59 1 »

N° 3. Group I c.

Repas d'Edward.

N°	Âge	Diagnostic	Digestion	Aspect	Mucus	Congo	Phénol- phtal.
1	4 $\frac{1}{2}$ ans		sans remarque	non digéré	+	3	27
2	4 $\frac{3}{4}$ » ♀			» »	+	22	38
3	5 » ♀	Pédiculosis	sans remarque	» »	+	8	23
4	5 » ♀			» »	—	16	34
5	5 » ♂		sans remarque	» »	—	5	36
6	5 » ♀		» »	» »	—	12	23
7	5 $\frac{1}{2}$ » ♀			» »	—	11	33
8	5 $\frac{1}{2}$ » ♂		sans remarque	non »	+	5	23
9	5 $\frac{1}{2}$ » ♂		» »	» »	—	18	38
10	5 $\frac{1}{2}$ » ♀			» »	—	6	40
11	6 » ♂		sans remarque	non »	+	18	35
12	6 » ♀			» »	+	25	56
13	6 » ♂		sans remarque	» »	+	15	28
14	6 » ♀		» »	» »	+	33	63
15	6 » ♂		» »	» »	+	7	29
16	6 » ♀	Pneumonie	» »	» »	—	23	42
17	6 » ♂	Aptes	» »	non »	—	12	30
18	6 » ♀	Néphrite	» »	» »	—	20	40
19	7 » ♀	Adénite tuberculeuse	» »	» »	—	12	32
20	7 » ♂	Bronchite	» »	» »	—		31
21	7 » ♂	Enuresis	» »	» »	+	22	37
22	7 » ♀	Pédiculosis	» »	» »	—	25	42
23	7 » ♂	Angine	» »	» »	—	20	40
24	7 » ♂		» »	» »	—	20	37
25	7 » ♀	Ictère	» »	» »	—	15	30
26	7 » ♀	Eczéma	» »	» »	—	27	45
27	7 » ♀	Rhumatisme articulaire	» »	» »	—	10	25

Acidité totale de 20—29 7 fois
 30—39 12 »
 40—49 6 »
 50—59 1 »
 60—60 1 »

Congo de 1—9 6 fois
 10—19 10 »
 20—29 9 »
 30—39 1 »

N° 4. Groupe I d.

Repas d'Ewald.

N°	Âge	Diagnostic	Digestion	Aspect	Mucus	Congo	Phéno- l-phtal.
1	8 ans ♀	Eczéma cap.	sans remarque	digéré	—	18	32
2	8 " ♀	Impétigo	" "	non	"	—	10 38
3	8 " ♀		" "	"	"	—	22 34
4	8 " ♂		" "	"	"	—	18 42
5	8 " ♀		" "	"	"	—	7 16
6	9 " ♂	Eczéma	" "	"	"	—	10 26
7	9 " ♀	Pédiculosis	" "	"	"	—	35 57
8	9 " ♀			"	"	—	20 36
9	9 " ♂	Scrofules	sans remarque	bien	"	—	17 30
10	10 " ♂	Pneumonie	" "	"	+	7	32
11	10 " ♀	Eczéma capitis	" "	"	—	17	30
12	10 " ♀			"	—	7	27
13	10 " ♀	Dermatite	sans remarque	"	—	8	23
14	10 " ♀	Névroses	" "	"	—	17	35
15	10 " ♀	Chorée	" "	"	—	24	34
16	10 " ♂		" "	"	—	10	24
17	11 " ♀	Chorée	" "	"	—	12	23
18	11 " ♀	Chorée	" "	"	—	8	30
19	11 " ♂	Rhumatismes	" "	"	—	40	60
20	11 " ♀	Chorée	" "	"	—	16	36
21	11 " ♂	Eczéma	" "	"	—	12	37
22	11 " ♀	Rhumatismes	" "	bien	"	—	18 34
23	11 " ♀	Nulle maladie	" "	"	—	27	46
24	12 " ♀	Ictère	" "	"	—	12	26
25	12 " ♀	Faiblesse générale	" "	"	—	6	22
26	12 " ♂	Faiblesse générale	" "	"	—	24	44
27	12 " ♀		" "	"	—	6	20
28	12 " ♀	Névroses	" "	"	—	24	48
29	12 " ♀	Adénite tuberculeuse	" "	"	—	20	35

Acidité totale de 10—19 1 fois
 20—29 8 "
 30—39 14 "
 40—49 4 "
 50—59 1 "
 60 1 "

Congo de 1—9 7 fois
 10—19 13 "
 20—29 7 "
 30—39 1 "
 40 1 "

N° 5.

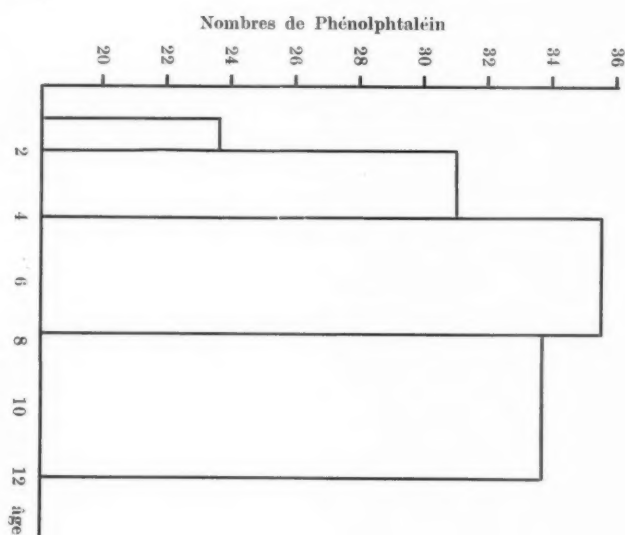
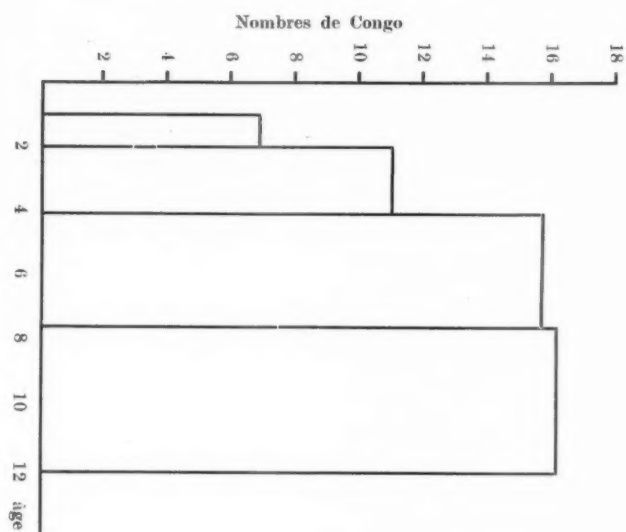
	Nombres de Congo	M	$\varepsilon (M)$	σ	$\varepsilon (\sigma)$	Nombre
A	1—2 ans	6,7	1,2	6,5	0,8	30
B	2—4 »	10,9	1,4	6,8	1,0	25
C	4—7 »	15,8	1,5	7,6	1,1	26
D	8—12 »	16,3	1,6	8,4	1,1	29
	B—A	4,2	1,8	0,3	1,3	
	C—B	4,9	2,0	0,8	1,4	
	D—C	0,5	2,2	0,8	1,5	
	Nombres de Phé- nolphtaléin					
A	1—2 ans	23,4	1,8	9,6	1,2	30
B	2—4 »	30,8	2,0	9,8	1,4	25
C	4—7 »	35,4	1,8	9,2	1,3	27
D	8—12 »	33,7	1,9	10,0	1,5	20
	B—A	7,4	2,6	0,2	1,9	
	C—B	4,6	2,6	-0,6	1,9	
	D—C	-1,8	2,6	0,8	1,8	

M = la moyenne arithmétique.

$\varepsilon (M)$ = l'erreur moyenne de la moyenne.

σ = la dispersion.

$\varepsilon (\sigma)$ = l'erreur moyenne de la dispersion.



N° 7.

N°		Eau d'orge				Ewald			
		Quantité	Günzburg	Congo	Phénol-phthaléin	Quantité	Günzburg	Congo	Phénol-phthaléin
1	Sain d'intestins	25	10	12	14	20	0	0	10
2	—	13	8	10	12	25	3	9	22
	—	4	7	10	13	20	0	6	27
3	Convalesc.	13	8	11	13	17	0	0	8
	—	5	12	14	18	15	0	6	14
	—	10	traces	7	15	15	0	9	29
	—	17	4	8	13	10	0	2	19
	—	8	2	4	6	13	0	0	11
	—	12	5	9	13	35	10	20	30
4	—	15	10	11	12	12	0	13	40
	—	10	12	15	19	5	0	14	28
5	—	20	15	17	20	15	0	8	20
6	D'autres maladies + maladies intestinales	25	0	3	7	12	0	0	10
7	Dyspepsie	45	2	7	16	2	0	0	
8	—	5	0	4	12	5	0	4	12
9	—	4	2	4	7	11	0	0	10
10	—	7	0	0	4	5	0	traces	24
	—	30	2	3	5	8	0	10	20
	—	8	2	6	10	16	0	3	20
	—	25	traces	7	9	13	0	10	33
11	—	7	2	6	10	13	11	12	13
	—	35	0	0	2	6	0	2	16
	—	12	0	0	3	12	0	0	6
	—	10	0	2	10	25	0	2	15
13	—	5	0	0	6	4	0	0	7
	—	4	3	6	12	35	0	0	6
	—	10	6	10	14	40	0	0	7
	—	55	1	4	6	10	0	0	16
	—	18	6	8	10	8	0	5	9
14	—	27	8	10	12	5	0	14	30
15	—	35	0	3	7	12	0	5	20
	—	6	0	4	8	10	0	0	11
	—	7	10	14	18	6	0	0	13
16	—	30	0	2	6	9	0	10	20
17	—	15	11	13	14	5	0	0	10
18	—	22	11	13	15	5	0	2	18
19	—	35	3	10	17	20	0	12	42

N° 8. Groupe II.

Repas d'Ewald.

N°	Date	Âge	Poids	Digestion	Quantité	Aspect	Mucus	Congo	Phénol-phtal.
1	31/10—22	1½ ans ♂	9,400	vomissements non digérés, muqueuse, aqueuse	50	digéré	—	4	15
2	15/2—23	1½ " ♂	10,820	vomissements Diarrhée		non "	—	0	10
3	11/10—22	2 " ♀	9,400	" "	75	" "	+	2	20
	16/10—"			sans remarque	75	" "	—	15	36
4	10/1—23	2 " ♂		le 15. 1. 23. vomissements aigus	50	" "	—	4	30
5	22/1—23	2½ " ♀	13,420	selles aqueuses appétit mauvais	50	" "	—	10	40
	7/2—"			digérées, demi-solides	75	" "	—	20	54
6	20/1—"	3 " ♀	14,700	vomissements et diarrhée 4 jours passés	50	non "	—	12	34
	7/2—"			formées	75	" "	—	25	45
7	14/2—"	3 " ♂	10,250	diarrhée aiguë + vomissements	50	" "	—	16	36
8	18/1—"	3 " ♂	13,250	sans remarque	100	" "	—	14	30
	14/2—"		13,200	diarrhée aiguë + vomissement	100	" "	—	20	34
9	20/1—"	3 " ♀	12,200	sans remarque	100	" "	—	10	33
	14/2—"		13,150	diarrhée aiguë + vomissements	100	" "	—	30	50
10	9/12—22	4 " ♂	15,000	au des vomissements pendant 4 jours	45	non "	—	15	37
11	9/1—23	4 " ♂	16,000	diarrhée aiguë + vomissements une semaine passée	100	" "	—	6	23
12	18/0—22	8 " ♂	22,600	sans remarque		" "	—	23	41
	20/11—"		22,800	vomissements + diarrhée 28. 11.	150	bien "	—	28	45

N° 9. Groupe III.

Repas d'Ewald.

N°	Date	Âge	Poids	Digestion	Quantité	Aspect	Mucus	Congo	Phénol. Fubol.
1	10/1—23	12/12 ans ♀	6,170	sans appétit non digérée	75	non digéré	—	0	12
2	22/1—	12/12 » ♀	7,000	sans appétit selles peu substantielles non digérées	50	» »	+	0	9
3	22/1—	12/12 » ♀	7,000	sans appétit selles peu substantielles	30	» »	+	0	8
4	12/4—	12/12 » ♀	7,850	sans appétit défécation difficile	75	» »	—	0	12
5	15/10—22	15/12 » ♀	8,890	sans appétit vomissements, diarrhée	100	»	—	0	2,5
	20/10—»		8,950	»	50	»	—	0	8
	15/11—»				100	»	—	16	32
6	21/10—	15/12 » ♀	9,550	sans appétit	45	»	—	1	11
7	22/11—	18/12 » ♂		selles peu substantielles non digérées	100	non	+	0	9
8	18/1—23	18/12 » ♀	8,000	selles peu substantielles non digérées	100	semi	+	3	19
9	18/1—»	2 » ♀	7,380	selles peu substantielles non digérées + vomissements	100	» »	+	0	5
	22/3—»		8,000	»	100	non	+	0	10
	18/4—»		8,900	bon appétit selles formées	20	» »	+	0	8
10	5/11—22	22/4 » ♀			80	» »	+	0	10
11	22/10—»	2 » ♀	12,500	selles abondantes non digérées fermentées	100	» »	—	0	4
	5/12—»		12,700	» »	45	» »	—	0	16
12	12/4—23	3 » ♂	12,100	sans appétit selles sans remarque	20	semi	—	0	18
13	3/11—22	3 » ♀			100	non	+	2	24
14	3/11—»	3 » ♀			80	» »	+	0	10
15	10/10—»	4 » ♂			25	» »	+	0	8
16	3/11—»	4 1/2 » ♂			25	» »	+	0	13
17	11/10—»	5 » ♂			30	» »	+++	0	12
18	22/1—23	5 » ♂		sans appétit selles irrégulières	50	» »	+	0	4

N ^o	Date	Âge	Poids	Digestion	Quantité	Aspect	Mucus	Congo	Phéno- phthal.
19	25/4—23	5 ans ♂	16,100 17,200	selles seulement après lavement	100	demi digéré	—	0	15)
20	16/5— 9/11—22	6 " ♂			30	non "	+	0	13
21	9/11—	6 " ♀			80	" "	+	0	18
22	22/1—23	6 " ♂		vomissement, diarrhée		" "	+++	0	6
	7/2—		23,800	" "	35	" "	—	0	10
	23/2—		25,100		100	" "	—	0	7
	20/8—		24,800		100	" "	—	0	13
	14/4—		25,000		100	" "	—	0	8
23	18/4—23	6 " ♂	19,700		150	demi "	—	—	8,1
24		7 " ♂	{ 20,800 23,100 }		110	non "	—	4	14 6
25	19/12—22	7 " ♀	16,100	sans appétit souvent douleurs au ventre	75	" "	—	—	10
	2/1—23			selles sans remarque	150	" "	—	7	20
	15/1—		16,300		75	" "	—	14	36
26	5/2—	7 " ♂	20,700		75	" "	—	—	14
27		10 " ♀	21,100		50	" épais	—	—	20
28	8/8—	11 " ♂	25,500	selles seulement après lavements	150	" digéré	+	2	23
	25/4—		27,700	sans remarque	75	" "	—	10	24
29	4/5— 1/5—	11 " ♂	27,400	sans appétit selles irrégulières	100	demi "	—	12 0	22 16
30	19/10—22	18/12 " ♂	8,300	sans appétit selles nombreuses, muqueuses, puantes	100	non "	+	0	13

N° 10. Groupe IV.

Repas d'Ewald.

N°	Date	Âge	Poids	Digestion	Quantité	Aspect	Mucus	Congo	Phénol-phtal.
1	20/10—22	6 ans ♀		sans remarque	75	digéré	—	22	60
2	20/1—23	7 » ♂		» »	50	demi »	—	20	45
3	7/3— »	7 » ♀		» »	50	bien »	—	10	30
4	0/12—22	9 » ♂		» »	100	demi »	—	25	38
5	24/10— »	10 » ♀		» »	75	non »	—	30	48
6	8/12— »	10 » ♂		» »	75	demi »	—	20	38
7	10/12— »	10 » ♀		» »	20	»	—	32	54
8	14/3—23	10 » ♀		» »	100	»	—	14	26
9		11 » ♂		» »	65	»	—	22	37
10	6/12—22	11 » ♀		» »	100	non »	—	15	28
11	24/10— »	12 » ♀		» »		»	—	13	52
12	8/11— »	12 » ♀		» »		»	—	50	78
13	29/1—23	14 » ♂		» »	30	non »	—	18	36

Mixed diet during the first year of life.

By

I. JUNDELL.

Second Paper.

In my first paper on the above-mentioned subject I communicated that since 1914 I had been making extensive experiments in the Orphan Asylum (Allmänna Barnhuset) of Stockholm with feeding children during the second half of their first year on mixed diet. I mentioned there that the total number of children, less than a year old, who had been nursed in the Asylum during the years 1914—1918 was 2,186. Out of these 2,186 children, 382 had been fed with mixed diet. I gave a detailed account on the result of this feeding in 68 cases. Of these 68 cases, 3 were put on mixed diet at the age of 6 to 7 months, 7 at the age of 7 to 8 months, 30 at the age of 8 to 9 months, 20 at the age of 9 to 10 months and 8 at the age of 10 to 11 months. I exemplified diagrammatically the variation of weight with this feeding.

The result of the mixed feeding at the indicated age had been favourable in the main. In a number of cases this method of feeding had clearly been of the greatest value.

I did not, however, conceal the fact that the results of the treatment with mixed diet in certain respects were not

¹ Acta Paediatrica, Vol. I, Fasc. 2, and The first Northern Congress of Pediatrics in Copenhagen, August 1919.

so good as might have been wished. I meant this with regard to the regularity of the daily increase in weight. In this respect, the mixed diet did not, in the method I had employed up to that time, show the desired regularity. A too large increase in weight often enough was followed by arrest or decrease. In a number of cases this has evidently been due to the fact that the children had objected to certain kinds of food offered them, whereas they had eaten very large quantities (*e. g.* up to 400–500 grammes of porridge or fruit-juice) of other kinds that have been more palatable to them. I believed it would be possible to succeed in avoiding these fluctuations through certain modifications, especially by supplying more fat, and thus to arrive at a more regular increasing in weight.

I have since then pursued my experiments with mixed diet feeding during the latter half of the first year. In so doing, I have made the following alterations, beginning in the year 1919, in my earlier method:

- 1) The fat contents, resp. the relative fat contents, of the food has been increased. The manner in which this has been effected will be seen from Table A on page 138. In this table I have indicated the dishes, the preparation of which was altered in order to gain higher fat contents, in fat types.

- 2) The doses of those dishes of which the children often ate very large quantities (different kinds of porridge, gruels, tea with cream, fruit-juice soups and fruit soups) were limited to 250 ccm. at most.

- 3) The number of meals pro day was cut down from 5 to 4, a change which began on the first day of the mixed diet.

In order to show the results of the mixed diet feeding, altered in the above-mentioned way, I have selected 31 cases the weight curves of which are reproduced in Tables I–VI. The curves reproduced in my first paper only showed the increase of weight every week, because I found it rather difficult to print the original curves indicating the daily changes of weight. But as this circumstance highly reduces

Table A.

Dish	Preparation of dish (in grammes)	Calories in 100 grms.
Porridge of groats	500 water 350 milk 150 10 % cream or 500 milk 60 groats 10 sugar 60 groats 50 20 % cream	65, resp. 61 resp. 65
Rye-meal porridge	1,000 water 120 rye-meal	[to 1 portion (=180 gr.) 50 milk and 20 20 % cream]
Gruel	350 water 650 milk 15 sugar 50 pounded rusk 350 water 650 milk 30 sugar 80 pounded rusk 500 water 500 milk 30 sugar 30 meal	68 resp. 64 resp. 59
Tea with milk	500 tea 500 milk 5 sugar 750 tea or 350 milk 30 sugar	39 resp. 29
Tea with cream	600 tea 200 milk 200 20 % cream 15 sugar	64
Beef-tea	1,000 beef-tea with mashed vegetables 10 sugar 50 groats or rusks + one yolk	32 + 60
Fruit-juice soups and fruit soups	1,000 fruit juice soup or 900 fruit-juice fruit soup 100 20 % cream 40 sugar 40 sugar 10 potato-flour 10 potato-flour 60 groats or rusks 60 groats or rusks	42 resp. 24 resp. 64
Cocoa	750 water 250 milk 40 sugar 30 cocoa powder	45
Scrambled eggs		250
Mince-meat		200
Minced fish		200
Rusks		350
Vegetable- and potato- purée		50
Pulp of stewed apples	with 4—6 % sugar	
Pulp of stewed pears	» 1—2—3 % sugar	
Pulp of stewed plums	» 3—8 % sugar	
Potato purée		
Carrot »		
Cauliflower »		
Spinach »		
etc.		

Case	Born	Admitted in the Orphan Asylum	Number in the Orphan Asylum	State and weight on admittance	
1	22/3 20	4/5 20	5011	healthy child	weight 4070 gm.
2	18/11 19	20/12 19	4034	" "	" 4070 "
3	20/4 20	29/5 20	120/1920	" "	" 4220 "
4	21/8 19	30/9 19	4021	" "	" 3410 "
5	4/2 19	3/9 19	4019	" "	" 5260 "
6	21/12 18	9/4 19	344	" "	" 5210 "
7	14/19 19	2/3 20	368	Loeffler	" 5330 "
8	10/3 20	24/4 20	5009	healthy child	" 5370 "
9	3/11 19	4/11 19	89/1919	twin to No. 11; debil. cong.	birthweight 1380? "
10	14/3 20	16/4 20	94/1920	debil. cong.; lymphad. ac. supp.	weight 1500 "
11	3/11 19	4/11 19	88/1919	twin to No. 9; debil. cong.	" 1300 "
12	12/12 19	12/1 20	4036	healthy child	" 3640 "
13	27/3 19	10/6 19	4012	" "	" 4720 "
14	7/11 18	8/5 19	3049	" "	" 8100 "
15	15/11 19	17/3 20	4039	diathes. exsud.	" 5940 "
16	3/9 19	17/10 19	4024	healthy child	" 24430 "
17	21/6 19	12/9 19	4020	" "	" 5500 "
18	16/9 19	14/11 19	4029	" "	" 4680 "
19	22/4 19	15/7 19	4015	" "	" 6030 "
20	12/2 20	4/5 20	5010	" "	" 5600 "
21	20/9 18	25/10 18	3031	stomatit. apht.	" 3800 "
22	27/5 19	10/6 19	4013	healthy child	" 3900 "
23	10/4 19	22/5 19	4010	" "	" 3930 "
24	1/3 19	8/3 19	4006	pale; intertrigo	" 4660 "
25	4/1 20	10/3 20	5001	debil. cong.; atrophie	" 2190 "
26	10/10 18	2/12 18	3037	healthy child	" 3560 "
27	12/3 19	10/4 19	4002	" "	" 3950 "
28	22/9 18	12/11 18	3035	thin	" 3390 "
29	20/8 19	20/8 19	extra	debil. cong.	" 1880 "
30	1/3 19	10/4 19	4001	little; pale	" 4340 "
31	11/6 18	9/11 18	326	little; rachitis	" 4600 "

Nourishment in the Asylum before mixed diet was given	Date when put on mixed diet	Age in months and days at beginning with mixed diet	Curve on Table	Days on the curve before mixed diet	Raising of weight on an average pro die during these days	Days on the curve with mixed diet	Raising of weight on an average pro die during these days
East milk $\frac{4}{5}$ — $\frac{10}{7}$ 20; allait. mixte $\frac{20}{7}$ — $\frac{27}{10}$ 20	$\frac{28}{10}$ 20	6; 5	IV	60	22.8	119	26.3
East milk $\frac{30}{12}$ 19— $\frac{18}{4}$ 20; allait. mixte $\frac{14}{4}$ — $\frac{24}{5}$ 20	$\frac{22}{5}$ 20	6; 7	VI	60	16.5	110	15.8
Bottle $\frac{20}{5}$ — $\frac{28}{10}$ 20	$\frac{29}{10}$ 20	6; 10	IV	60	15.8	120	9.1
East milk $\frac{30}{0}$ — $\frac{17}{12}$ 19; allait. mixte $\frac{18}{12}$ 19— $\frac{24}{2}$ 20	$\frac{25}{2}$ 20	6; 24	I	60	15.3	113	7.8
East milk $\frac{8}{0}$ — $\frac{20}{0}$ 19; allait. mixte $\frac{10}{0}$ 19— $\frac{20}{1}$ 20	$\frac{27}{1}$ 20	6; 24	III	60	13.8	58	10.7
ait. mixte $\frac{14}{4}$ — $\frac{17}{7}$ 19	$\frac{18}{7}$ 19	6; 27	III	61	11.7	115	18.4
ait. mixte $\frac{3}{2}$ — $\frac{0}{2}$ 20; breast milk $\frac{7}{2}$ — $\frac{10}{5}$ 20;							
allait. mixte $\frac{17}{3}$ — $\frac{21}{5}$ 20	$\frac{23}{5}$ 20	7; 6	V	62	14.0	119	20.8
ait. mixte $\frac{24}{4}$ — $\frac{25}{10}$ 20	$\frac{26}{10}$ 20	7; 11	IV	60	18.3	119	13.0
East milk $\frac{11}{11}$ 19— $\frac{1}{2}$ 20; allait. mixte $\frac{2}{2}$ — $\frac{10}{0}$ 20	$\frac{30}{0}$ 20	7; 17	III	60	15.5	113	10.0
East milk $\frac{15}{4}$ — $\frac{12}{5}$ 20; allait. mixte $\frac{14}{5}$ — $\frac{23}{8}$ 20;							
bottle $\frac{24}{0}$ — $\frac{2}{11}$ 20	$\frac{5}{11}$ 20	7; 17	IV	60	10.0	106	6.0
East milk $\frac{4}{11}$ 19— $\frac{2}{3}$ 20; allait. mixte $\frac{2}{3}$ — $\frac{1}{7}$ 20	$\frac{2}{7}$ 20	8; 0	V	60	13.2	107	14.4
East milk $\frac{12}{1}$ — $\frac{28}{2}$ 20; allait. mixte $\frac{20}{2}$ — $\frac{14}{8}$ 20	$\frac{15}{8}$ 20	8; 1	I	60	12.5	68	14.4
East milk $\frac{10}{0}$ — $\frac{0}{8}$ 19; allait. mixte $\frac{10}{8}$ — $\frac{27}{10}$ 19;							
bottle $\frac{28}{10}$ — $\frac{28}{12}$ 19	$\frac{20}{12}$ 19	8; 2	I	60	1.0	120	10.1
East milk $\frac{6}{4}$ — $\frac{17}{5}$ 19; allait. mixte $\frac{18}{5}$ — $\frac{11}{7}$ 19	$\frac{12}{7}$ 19	8; 3	I	60	18.3	119	13.5
East milk $\frac{17}{2}$ — $\frac{10}{8}$ 20; allait. mixte $\frac{17}{8}$ — $\frac{10}{7}$ 20	$\frac{20}{7}$ 20	8; 4	II	60	15.7	116	19.6
East milk $\frac{17}{10}$ — $\frac{10}{12}$ 19; allait. mixte $\frac{17}{12}$ — $\frac{24}{2}$ 20	$\frac{25}{2}$ 20	8; 4	II	60	17.5	125	17.0
East milk $\frac{9}{0}$ — $\frac{28}{10}$ 19; allait. mixte $\frac{20}{10}$ — $\frac{24}{1}$ 20;							
bottle $\frac{25}{1}$ — $\frac{20}{2}$ 20	$\frac{27}{2}$ 20	8; 5	V	60	4.8	120	10.0
East milk $\frac{11}{11}$ 19— $\frac{28}{2}$ 20; allait. milk $\frac{20}{2}$ — $\frac{21}{5}$ 20	$\frac{22}{5}$ 20	8; 6	III	60	17.7	113	20.8
East milk $\frac{15}{7}$ — $\frac{18}{10}$ 19; allait. mixte $\frac{14}{10}$ — $\frac{20}{12}$ 19	$\frac{31}{12}$ 19	8; 9	I	60	10.3	83	18.0
aitement mixte $\frac{4}{5}$ — $\frac{30}{10}$ 20	$\frac{21}{10}$ 20	8; 9	IV	60	17.8	119	14.8
East milk $\frac{25}{10}$ 18— $\frac{17}{2}$ 19; allait. mixte $\frac{18}{2}$ — $\frac{18}{8}$ 19	$\frac{10}{8}$ 19	8; 12	II	60	20.7	121	18.3
East milk $\frac{10}{0}$ — $\frac{1}{12}$ 19; allait. mixte $\frac{2}{12}$ 19— $\frac{11}{2}$ 20	$\frac{12}{2}$ 20	8; 24	VI	60	18.7	110	27.7
East milk $\frac{20}{5}$ — $\frac{1}{10}$ 19; allait. mixte $\frac{8}{10}$ 19— $\frac{0}{1}$ 20	$\frac{10}{1}$ 20	8; 25	VI	60	14.5	68	—4.8
East milk $\frac{0}{5}$ — $\frac{17}{2}$ 19; allait. mixte $\frac{18}{2}$ — $\frac{27}{11}$ 19	$\frac{28}{11}$ 19	8; 27	I	60	12.0	58	16.1
East milk $\frac{10}{2}$ — $\frac{0}{7}$ 20; allait. mixte $\frac{7}{7}$ — $\frac{4}{10}$ 20	$\frac{5}{10}$ 20	9; 0	IV	60	11.6	119	7.0
East milk $\frac{2}{12}$ 18— $\frac{16}{5}$ 19; allait. mixte $\frac{17}{5}$ — $\frac{10}{7}$ 19	$\frac{20}{7}$ 19	9; 4	III	60	10.3	115	14.3
East milk $\frac{10}{4}$ — $\frac{8}{8}$ 19; allait. mixte $\frac{0}{8}$ — $\frac{17}{12}$ 19	$\frac{18}{12}$ 19	9; 5	II	60	10.1	118	17.8
East milk $\frac{14}{11}$ 18— $\frac{1}{4}$ 19; allait. mixte $\frac{2}{4}$ — $\frac{20}{6}$ 19	$\frac{27}{6}$ 19	9; 5	III	60	23.5	117	22.1
East milk $\frac{5}{0}$ 19— $\frac{3}{2}$ 20; allait. mixte $\frac{4}{2}$ — $\frac{20}{2}$ 20	$\frac{30}{2}$ 20	9; 10	VI	60	8.0	81	17.8
East milk $\frac{10}{4}$ — $\frac{31}{0}$ 19; allait. mixte $\frac{23}{0}$ — $\frac{25}{11}$ 19	$\frac{30}{11}$ 19	9; 27	III	60	14.1	113	16.2
East milk $\frac{9}{11}$ 18— $\frac{12}{2}$ 19; allait. mixte $\frac{13}{2}$ — $\frac{15}{4}$ 19	$\frac{10}{4}$ 19	10; 8	II	60	15.5	116	22.7
On an average				60	14.30	107	14.9
						103*	

* Compare the note on page 165.

the possibility of evaluating the influence of the new feeding method on the growth, I have here tried to overcome the technical difficulties in printing numerous large curves. Thus in this paper we find all the 31 cases represented by weight curves indicating the daily changes in weight during a long time, 4 months at least.

The cases have been selected in the following manner. Among the infants fed with mixed diet during the year 1919, I have chosen all those who were first put on this diet during the periods $15/6-31/7$ and $15/11-31/12$; and among the infants getting mixed diet during the year 1920, I have chosen those who were first put on this diet during the periods $15/1-20/2$, $15/5-15/8$, and $15/10-30/11$. In the same way as in the earlier experimenting the choice was thus determined by fixed periods of the year, this was done lest the choice should be fortuitous. Further, in fixing these periods I tried to arrive at an even distribution over the periods of the year when the state of health in the Orphan Asylum is generally at its lowest and when it is at its best. Still, in my choice of the cases I did not include all the infants put on mixed diet during the periods mentioned, but only those who had been under observation first of all with ordinary nourishment (breast milk, *allaitement mixte*, resp. ordinary cow's milk mixtures) during 60 days before they were put on mixed diet, and afterwards *at least* during nearly the same number of days with mixed diet. Thus we see from the curves and in Table B, pages 140-141, that the children were observed at least 60 days before the mixed diet was prescribed, and 58 to 125 days after this prescription was given (only 4 of the cases less than 106 days after the prescription). By choosing thus I could put together the 31 cases which are presented in Table B on pages 140-141 and the weight curves of which are reproduced in Tables I-VI.¹

In the tables I-VI the distance between two horizontal

¹ The accounts of the food quantities which are given in Table V and VI refer only to case 7, resp. case 2, in which I have studied the metabolism of some substances, as will be described in a later paper.

Table I.

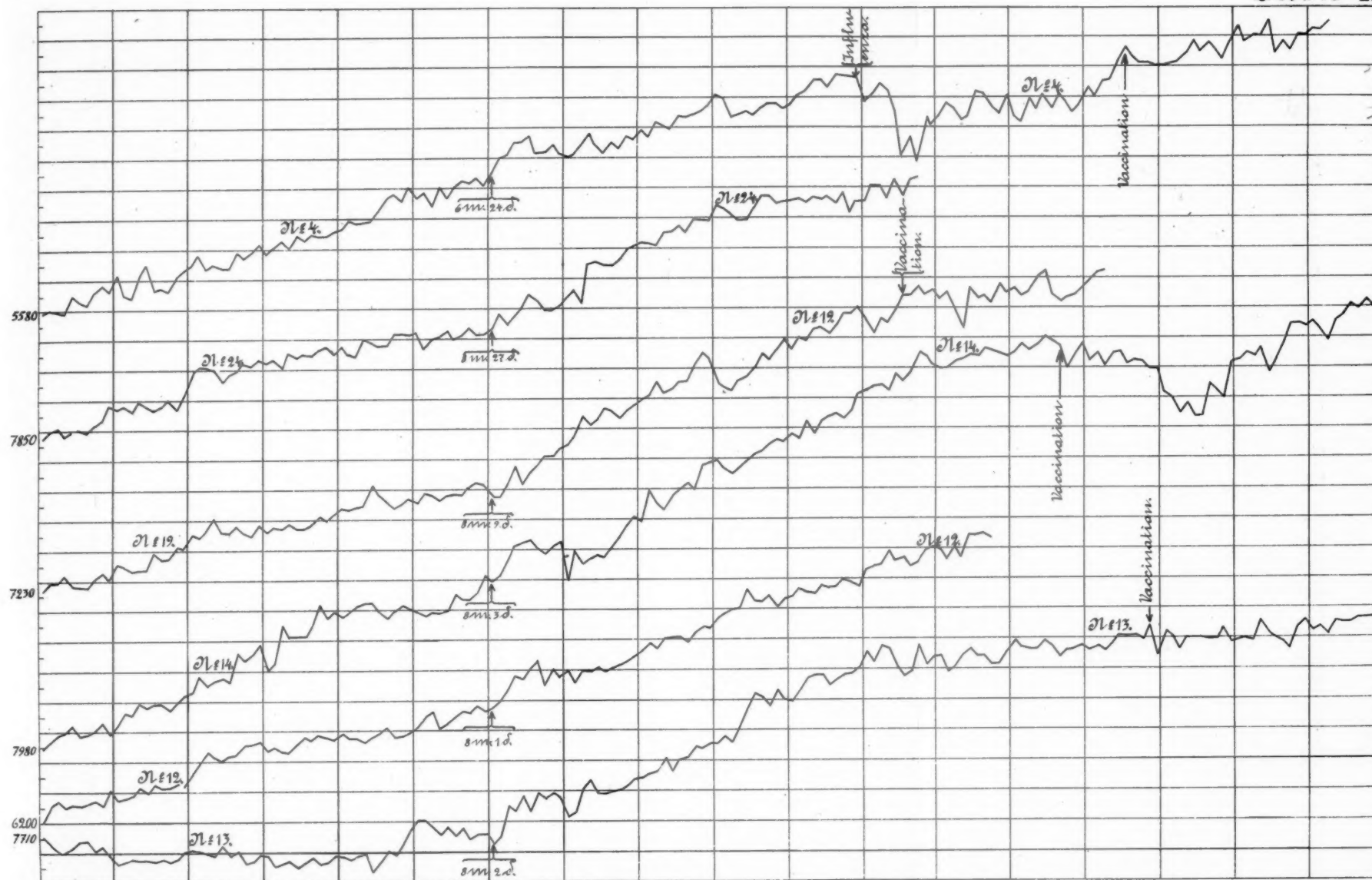
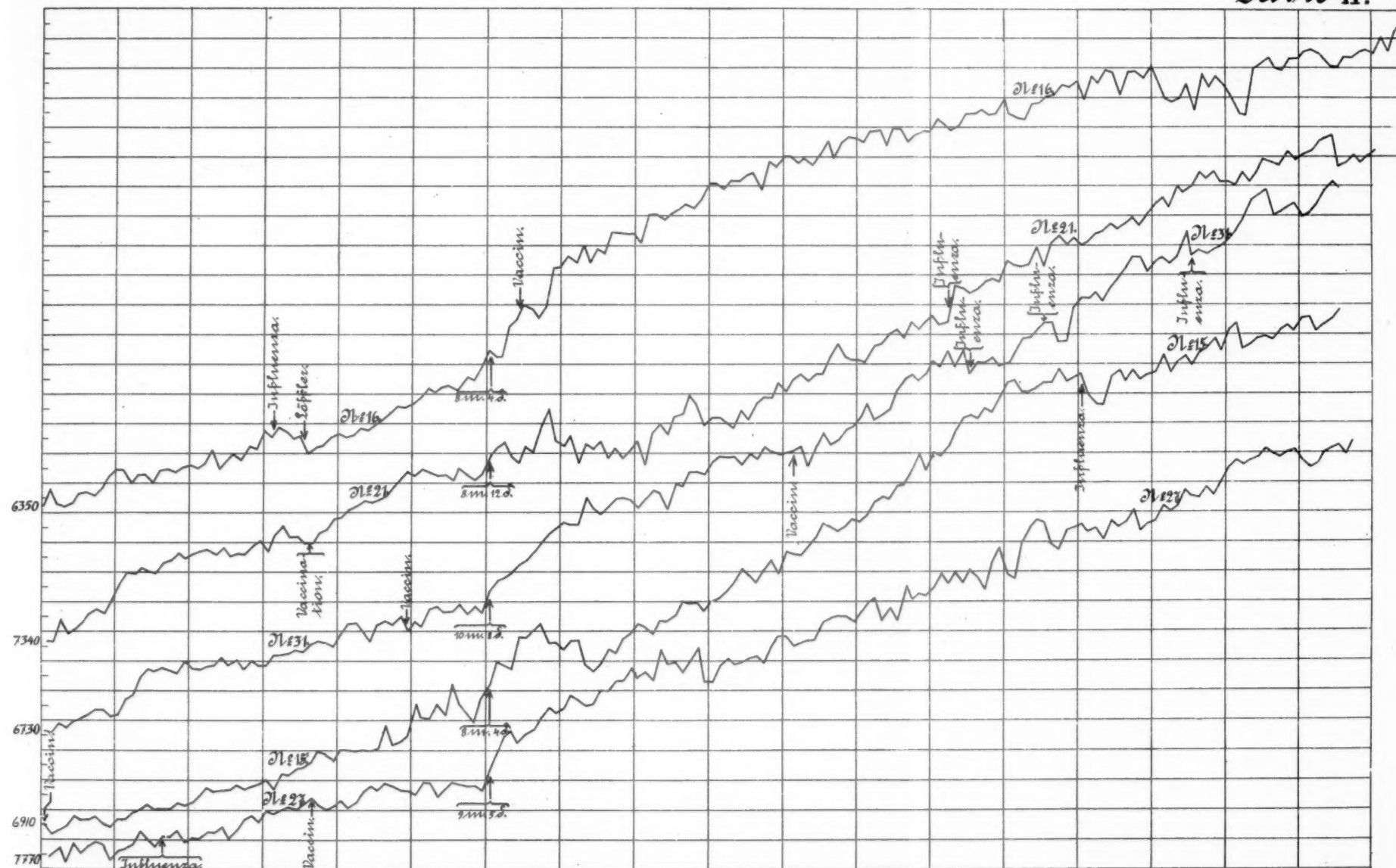
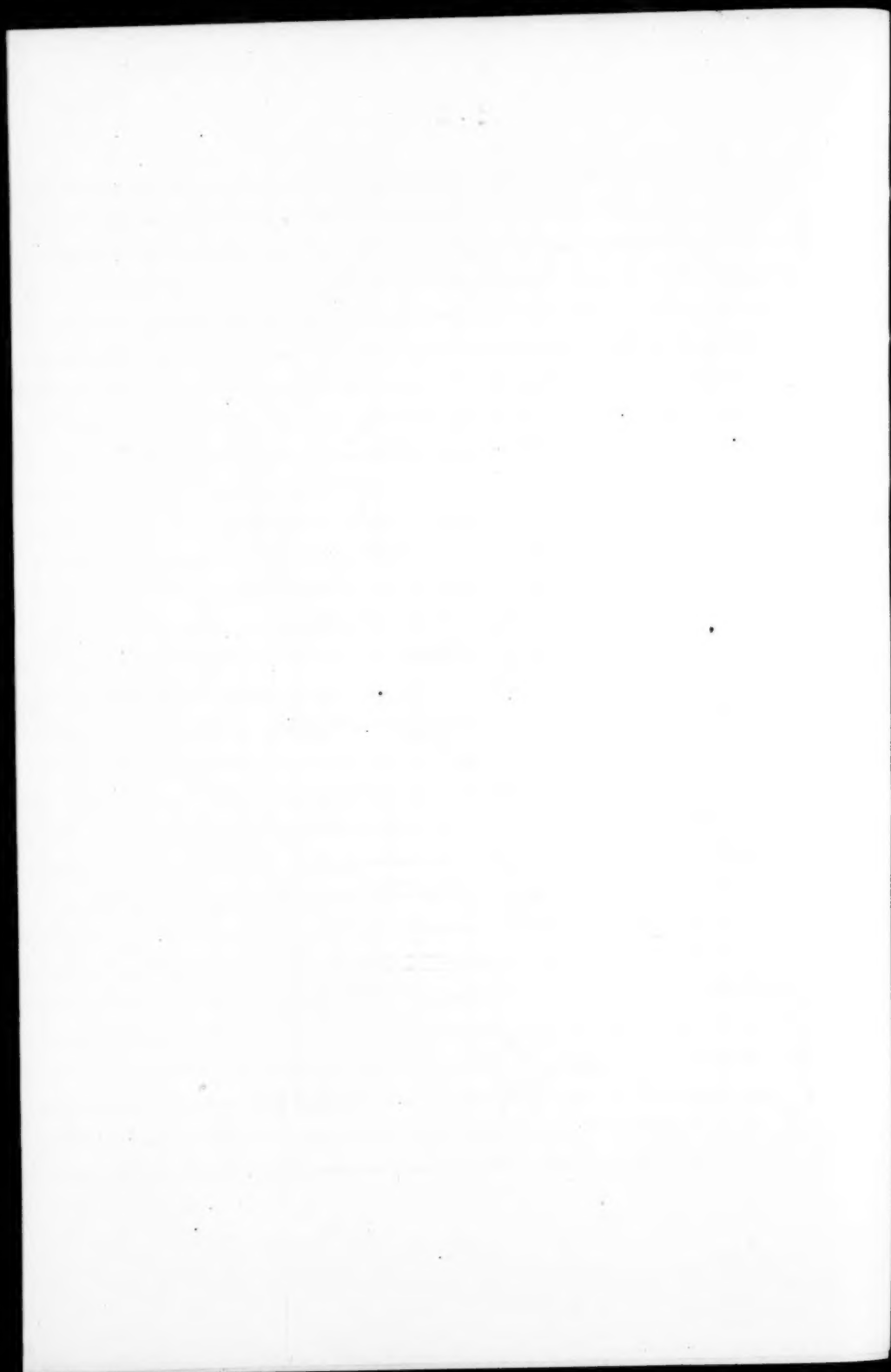




Table II.





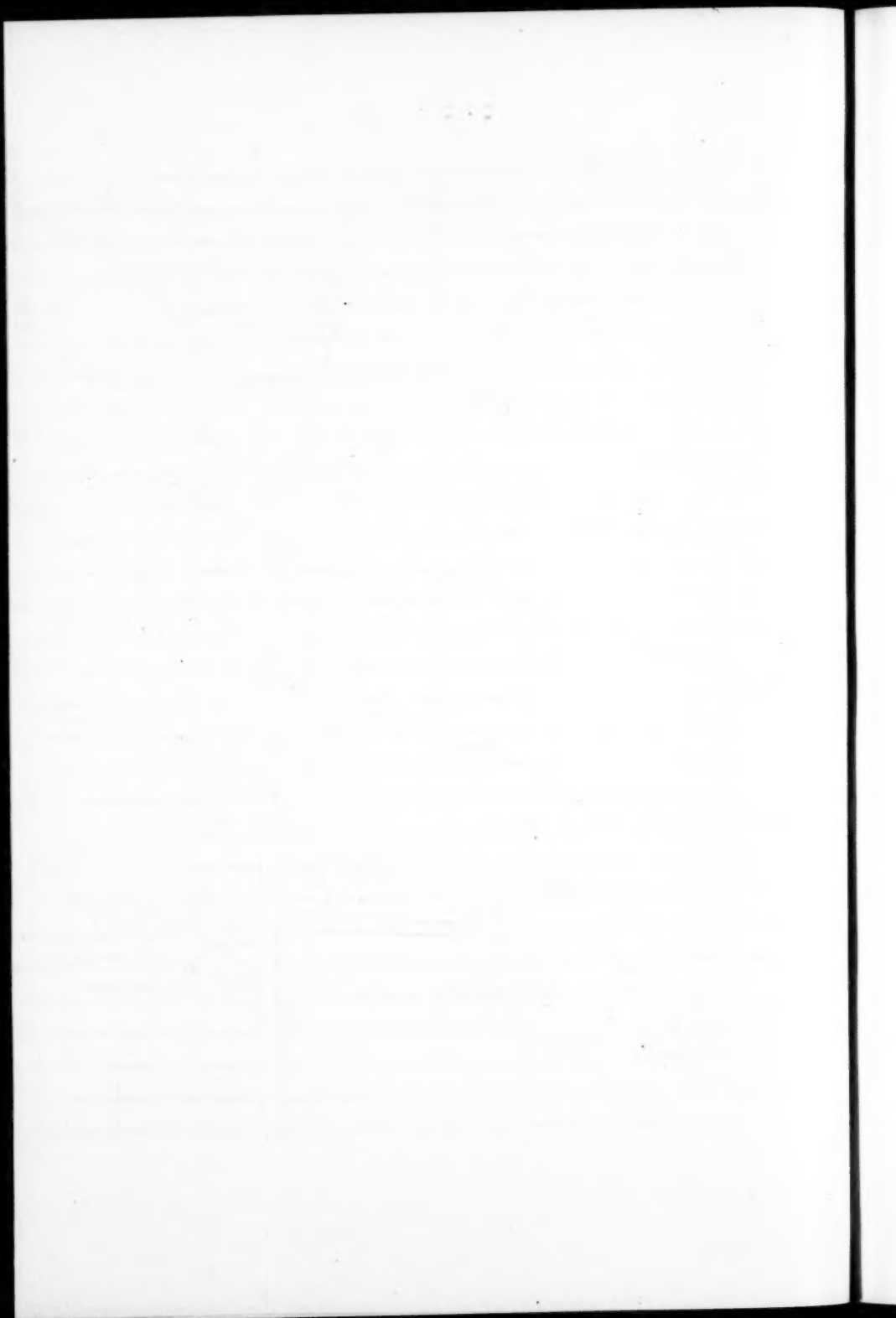
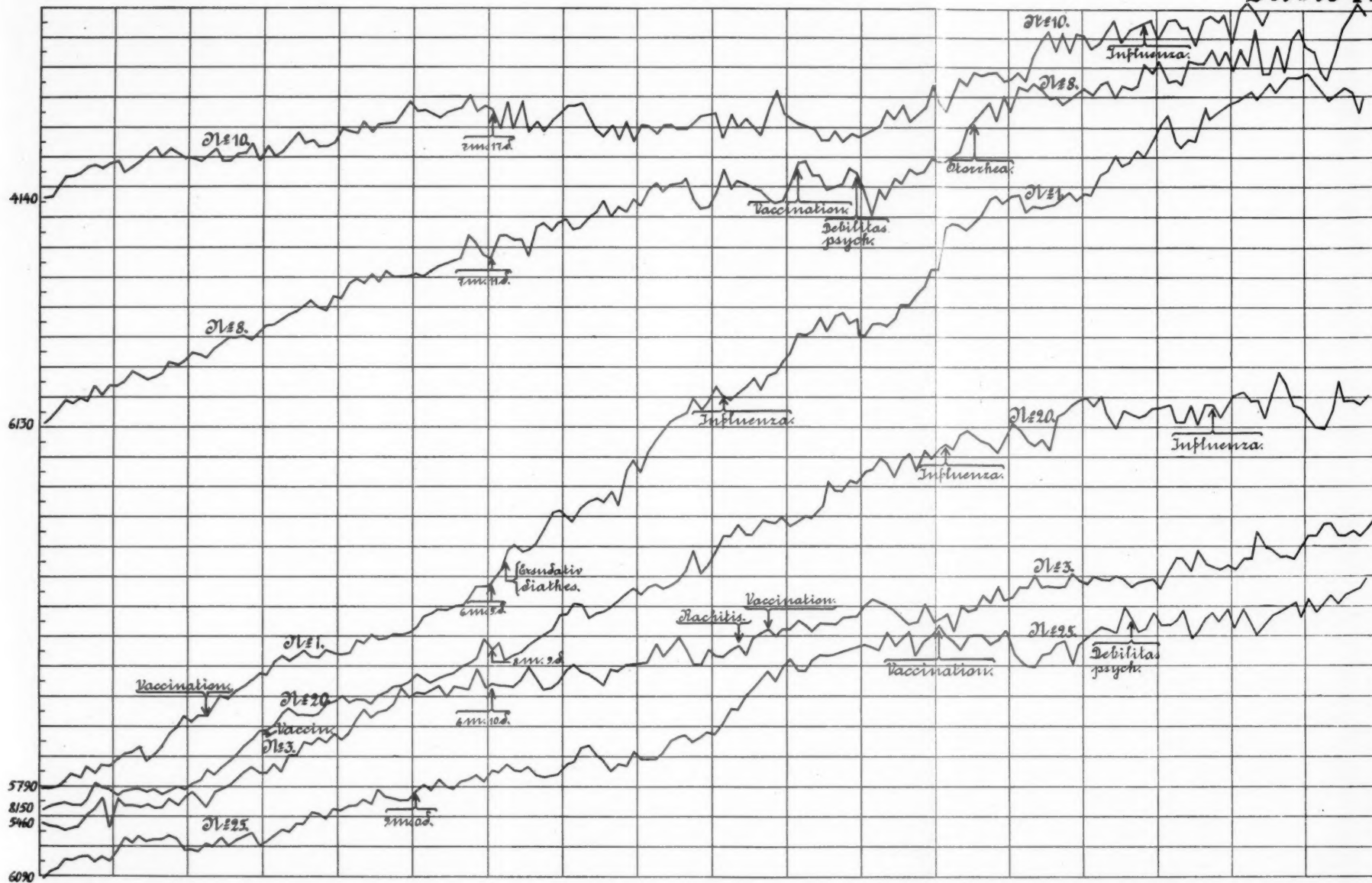


Table IV.



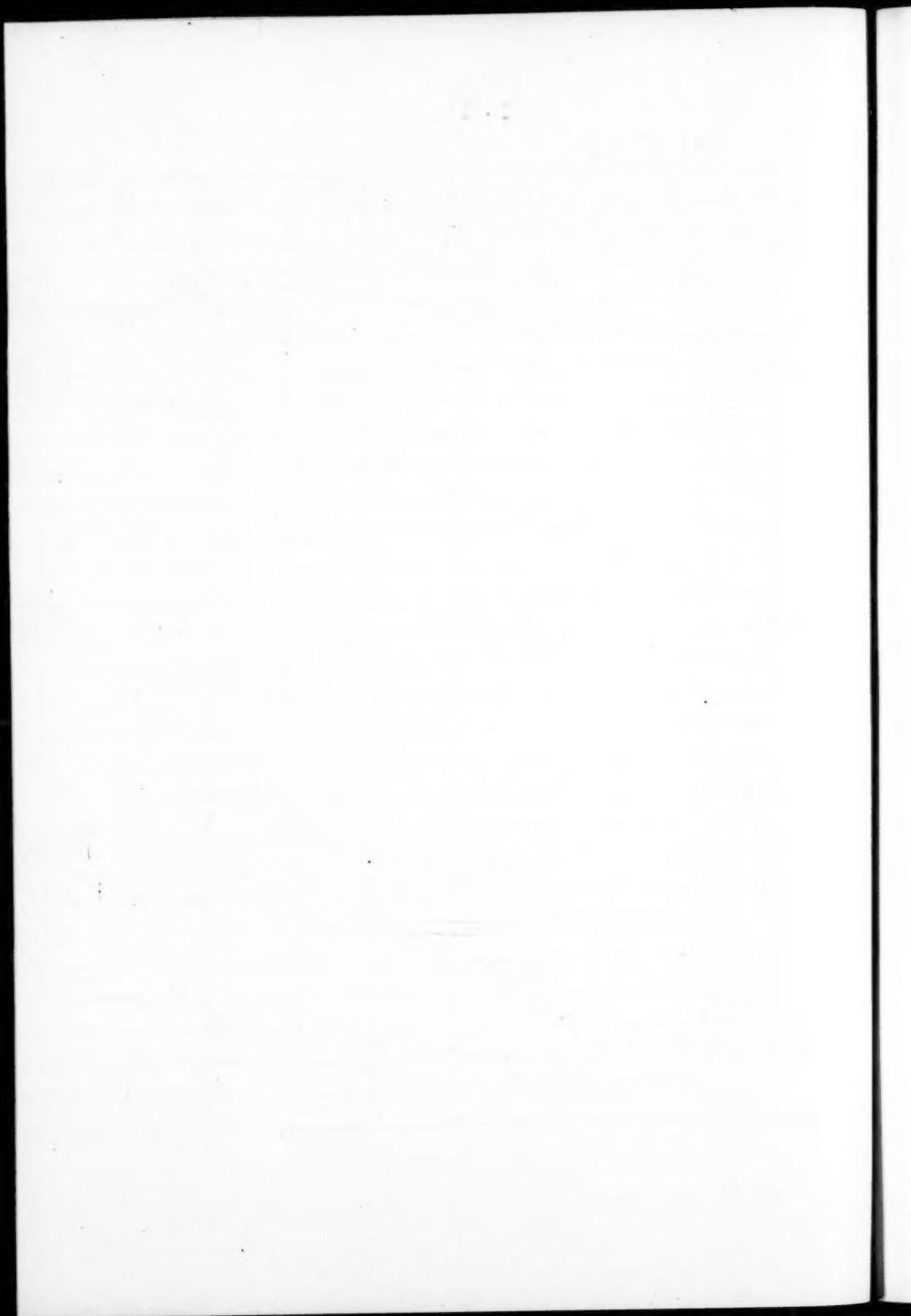
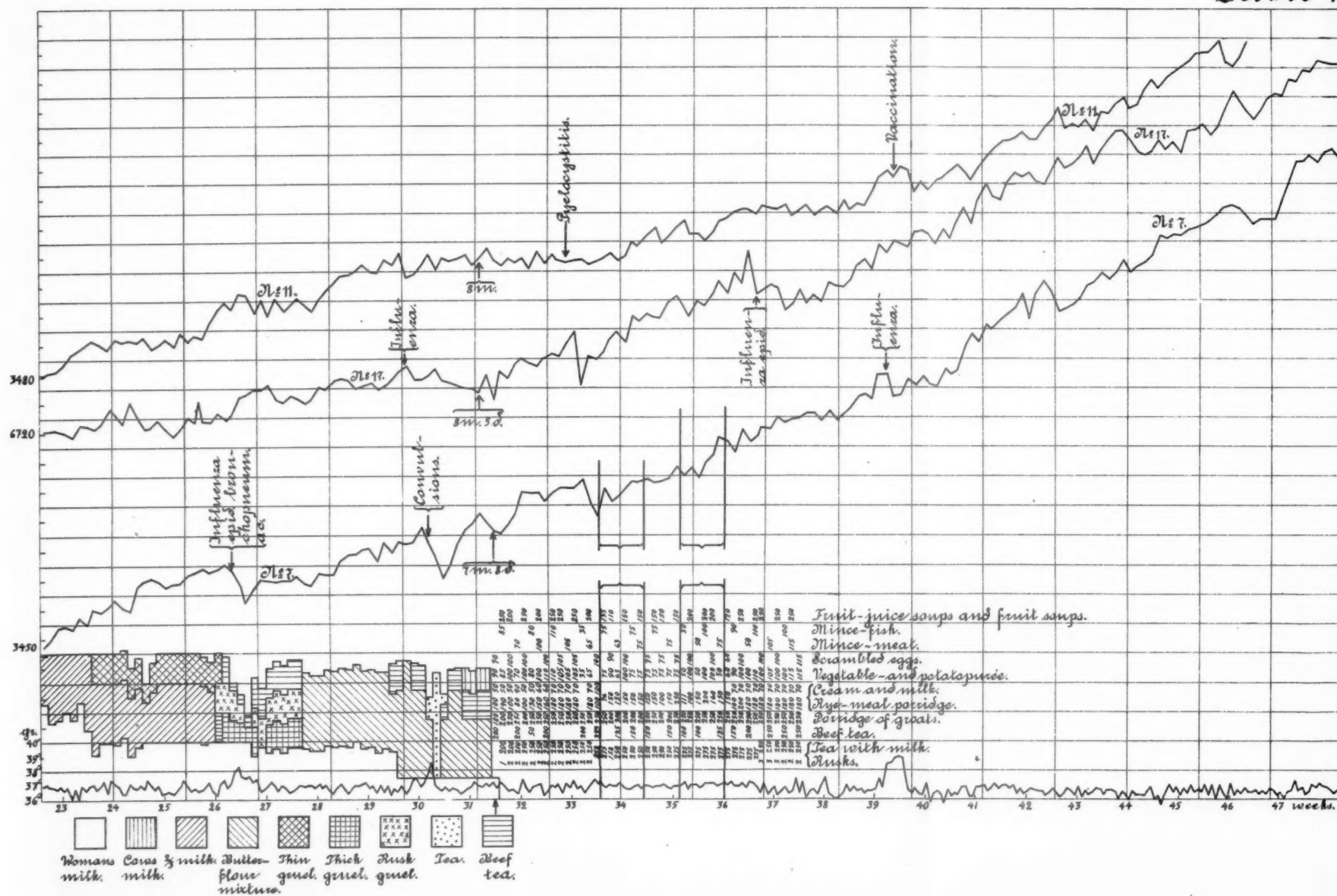


Table V.



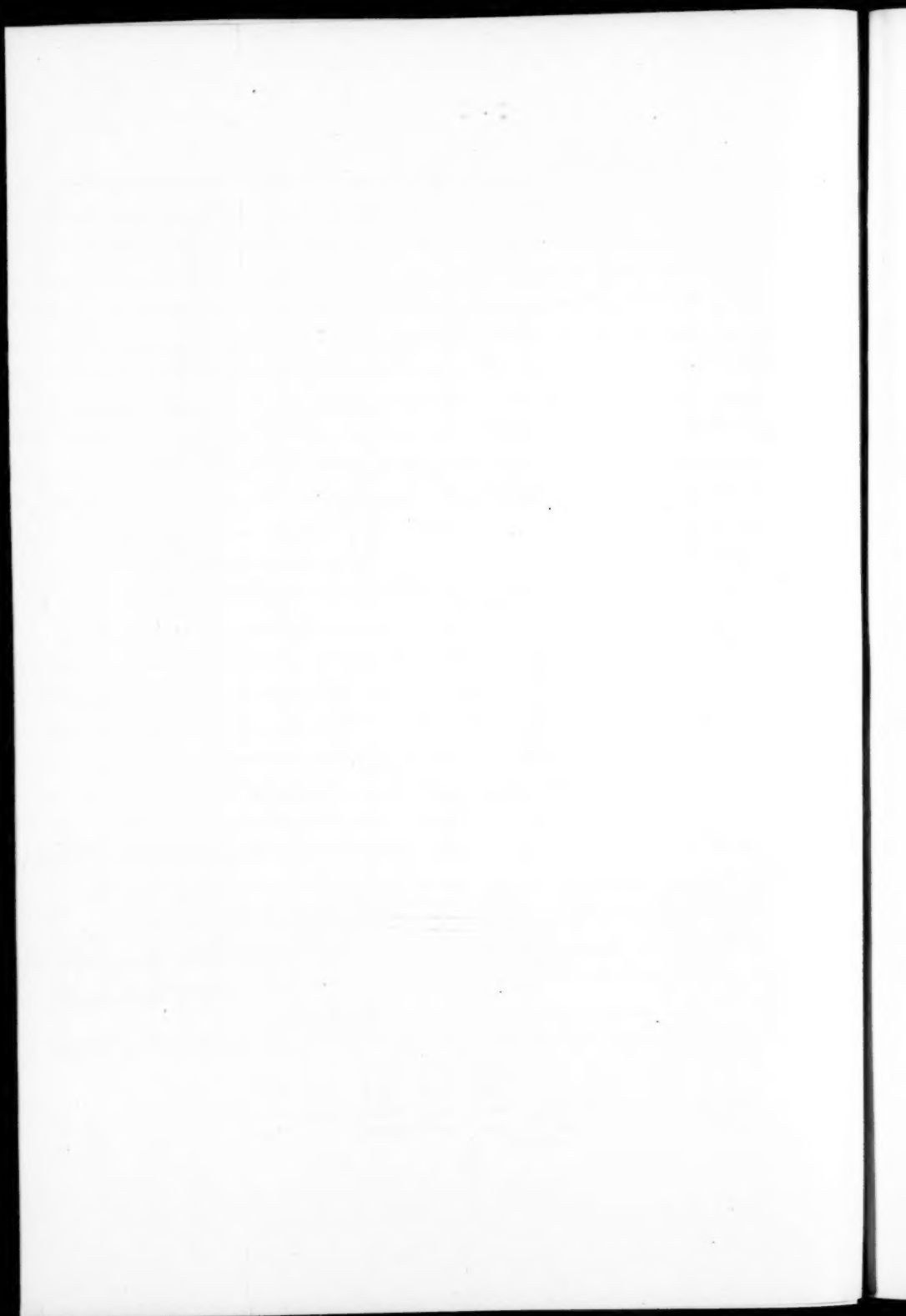
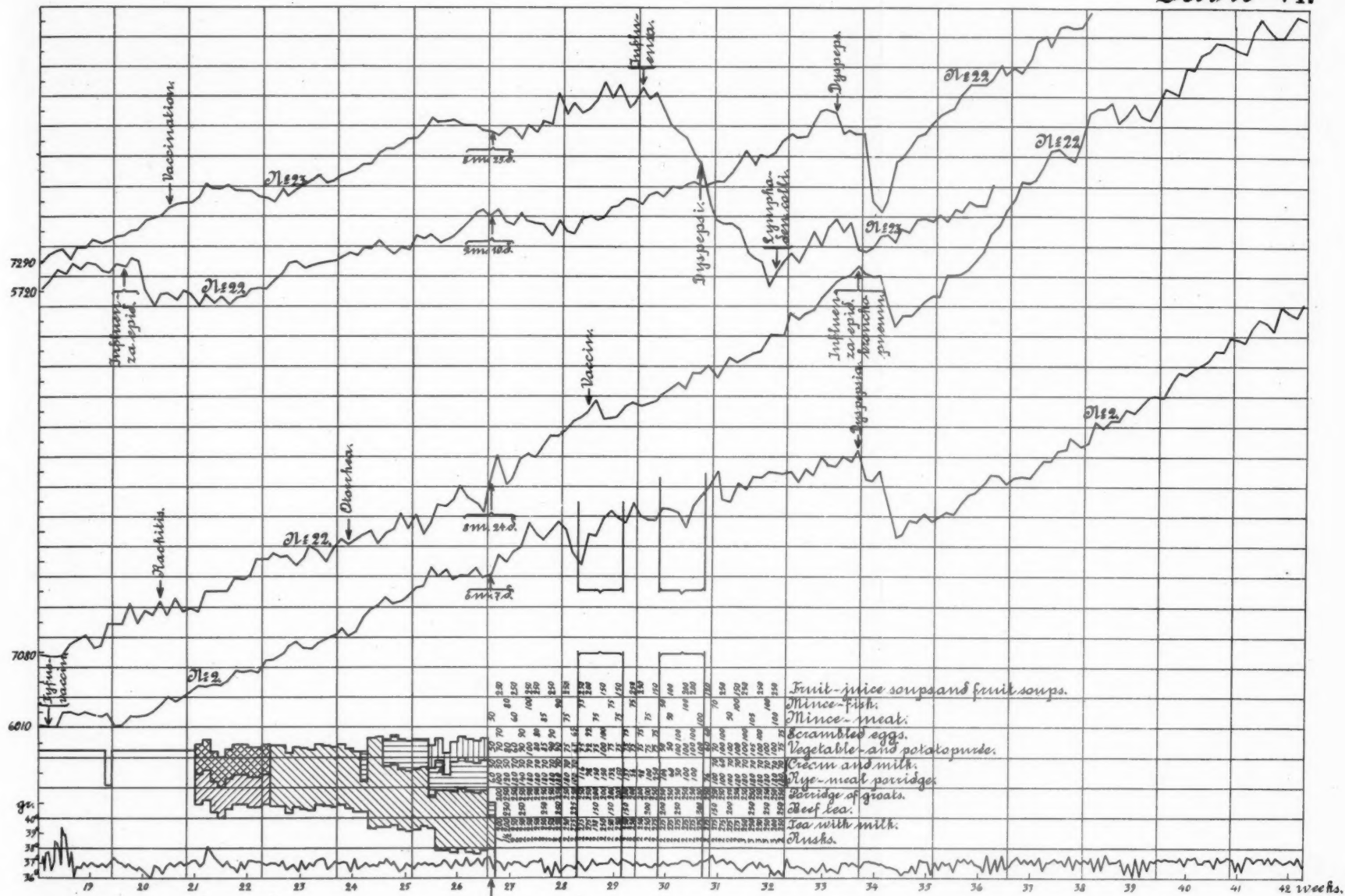
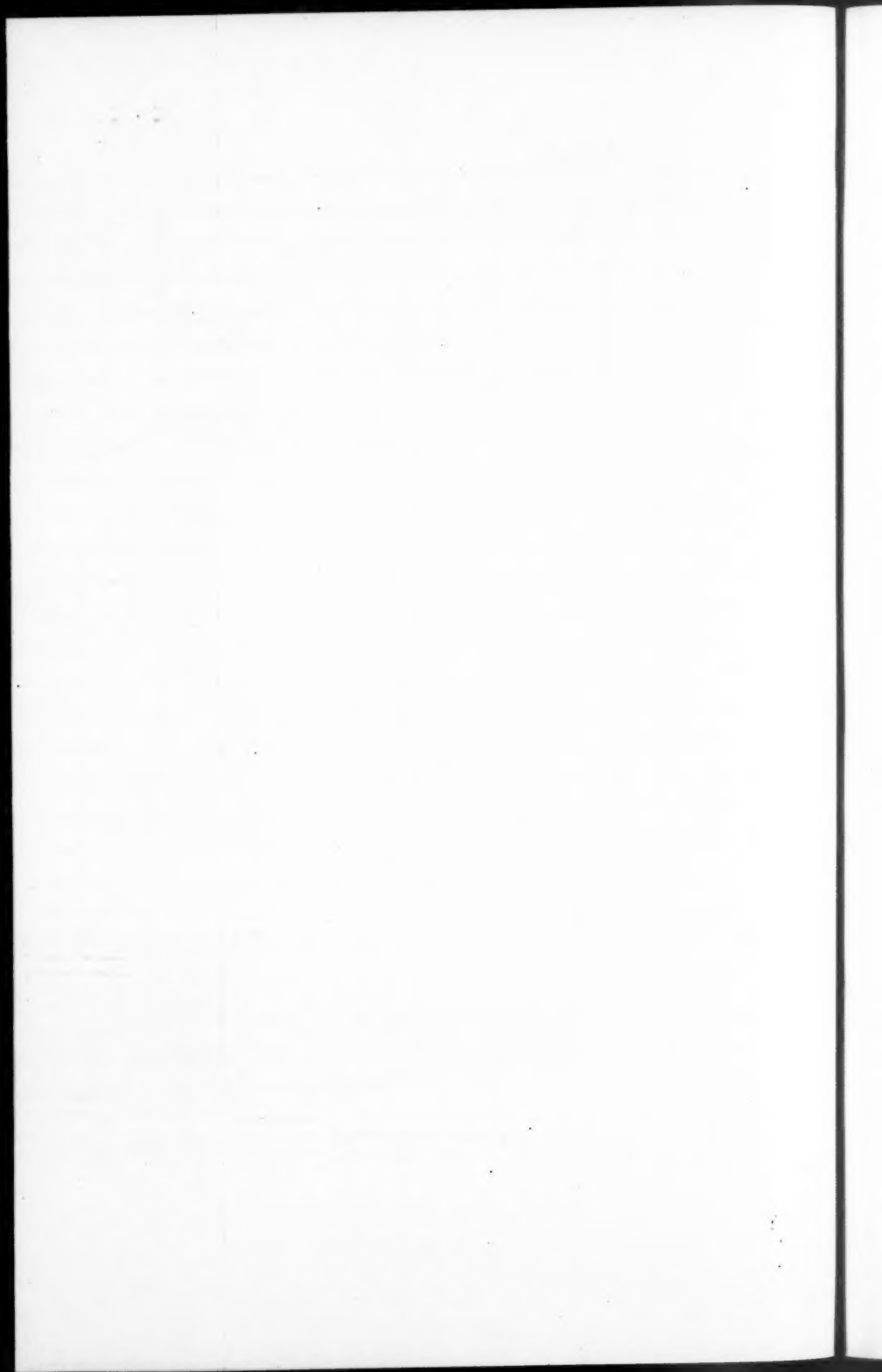


Table VI.





lines corresponds to a change in weight of 200 grammes, and the distance between two vertical lines a series of ten days. The figure at the beginning of each curve indicates the body-weight in grammes on the day when the curve is begun. The arrows which in all curves are drawn at the beginning of the seventh 10-days' period indicate the day when the child was put on mixed diet (each curve beginning 60 days earlier than this day), and at the end of each arrow a figure indicates the age of the child, expressed in months (m) and days (d), at the time when it was first put on mixed diet.

Table B and Tables I—VI show that the mixed diet brings about a very good increasing of weight. The increase was on an average, in the ca. 60 days before beginning the mixed diet, 14,30 grammes pro die, and during the mixed diet periods (on an average 107 days)¹ 14,9 grammes pro die. If, moreover, we take into consideration at this point 1) that during the mixed diet nourishment the children were on an average almost 3 months older, a fact which *a priori* leads one to expect a slighter increase of weight, and 2) that 27 of the 31 children had, before getting the mixed diet, at least as long as they had been nursed in the Orphan Asylum, been nourished on breast milk or allaitement mixte — that is to say, the kinds of feeding which give the best and most regular increase of weight — we must say that the mixed diet has in the main given very good results.

Is there now, however, no cause for objection? A closer examination of the weight curves in Figures I—VI gives the answer. It seems that in some cases the curves during the mixed diet feeding show a less regular course than before. This leads us to suppose that the tissues of the body do not

¹ In reality the calculation was made in a somewhat different way, as the first 4 days of mixed diet were not taken into account, this because the children at the beginning of the mixed diet feeding behaved very differently and capriciously. Some of them refused the new food for one or more days and lost in weight; others took large quantities of the same dishes and gained excessively in weight during the first days. Thus, the figure 14,9 really refers, not to an average of 107 days, but to an average of 103 days.

have the ideal composition that they get through the *breast milk* feeding. This conception, however, is in reality supported only or chiefly by the fact that 5 of the 31 cases during the mixed diet feeding have shown remarkably great losses in weight in connection with infection or alimentary disturbance. The curves for 4 of these 5 cases (cases Nos. 2, 22, 29, 23) I have brought together and reproduced in Table VI; the fifth curve of these 5 cases is reproduced in Table 1 (case No. 4).

In spite of this circumstance, I have the distinct impression *that the above-mentioned changes in the method of mixed diet feeding have been favourable and have led to a greater regularity of the weight curves than the mixed diet before these changes.* Here may also be added that alimentary disturbances are rarer with mixed diet feeding than with bottle feeding, and only in extremely rare cases any dietary or other treatment has been necessary, a fact I have been able to verify during all of the ten years I have made use of mixed diet in the first year of life. Moreover, I believe that it will be possible to make this feeding still better by further raising the fat contents of the food.

Even among the now described cases there are examples (see Table B) which show that infants who developed badly with the ordinary methods of feeding, improved when they were given mixed diet. If the improvement in the 31 cases now described does not appear as often and as strongly as in the cases of my first publication, this is probably due to the fact that during the later period of experimenting the infants often had some of the dishes of the mixed diet given to them before they were entirely put on mixed diet.

Here I wish to repeat the following words in my first publication: »While making these observations I have not had any intention of laying down the rule, that mixed diet ought to be given to children, who have entered their third quarter of a year. Before pronouncing such an opinion, numerous further experiments with mixed diet and investigations into the manner in which such diet is best given, are necessary.»

With the purpose of getting a better insight into the value and the effect of the mixed diet feeding during the latter half of the first year of life, I have studied the metabolism of some substances in two cases (case 7, Table V, and case 2, Table VI), which were fed in this manner from the age of 7 months 8 days, resp. 6 months 7 days. The results of this examination will be reported in a later paper.

Beiträge zur Frage der Ätiologie der Spasmophilie.

Von

NICOLAI JOHANNSEN.

Seitdem FINKELSTEIN i. J. 1902 die Aufmerksamkeit darauf richtete, dass die Spasmophilie bei Flaschenkindern unvergleichlich häufiger ist als bei an der Brust aufgezogenen Kindern, ist die Frage, welcher von den Bestandteilen der Kuhmilch es ist, der die Entstehung der spasmophilen Krankheits-symptome befördert, Gegenstand lebhafter Aufmerksamkeit und eifriger Forschung gewesen. FINKELSTEIN und JAPHA glaubten anfangs, dass es die Kalksalze in der Kuhmilch seien, die ihre spasmogene Wirkung bedingen, und stützten sich dabei auf die Tatsache, dass die Kuhmilch ung. 6 mal so viel Ca, als CaO berechnet, enthält als die Frauenmilch. STÖLTZNER¹ glaubte zeigen zu können, dass die Zufuhr sowohl von Kuhmilch als auch von Kalksalzen die galvanische Reizbarkeit bei Kindern steigerte, während dieselbe unverändert blieb, wenn man Salze von K, Na, Fe und Mg zuführte. Er schrieb daher einer »Kalkstauung« eine für die Ätiologie der Spasmophilie sehr wichtige Rolle zu.

Obgleich zahlreiche Forscher (PICK, MENDELSON, KUHN) Untersuchungen vorlegten, die in dieselbe Richtung wiesen, begann allmählich die Anzahl derer immer mehr zuzunehmen, welche die Verhältnisse gerade umgekehrt sehen wollten und eine Kalkinsuffizienz des Organismus als Ursache der Spasmophilie ansahen.

¹ Die Kindertetanie als Ca-Vergiftung. Jahrb. f. Kinderh. 1906. Bd. 63.

Schon RONCORONI und REGOLI hatten gezeigt, dass die Applikation von kalkfällenden Stoffen auf die Gehirnrinde von Hunden ihre elektrische Reizbarkeit steigert, während die intradurale und intravenöse Einverleibung von Kalksalzen diese Reizbarkeit herabsetzt.

SABATTANI, QUEST und NEURATH fanden, ebenfalls an jungen Hunden, dass die elektrische Reizbarkeit der Nerven zunahm, wenn die Tiere mit sehr kalkarmer Nahrung gefüttert wurden. Wohl bekannt sind ja auch die Gehirnanalysen von QUEST, ASCHENHEIM u. a., aus denen hervorging, dass der Kalkgehalt des Gehirns bei Kindern, welche an Spasmophilie gestorben waren, bedeutend niedriger war als der Kalkgehalt in der Hirnsubstanz von Kindern, welche anderen Krankheiten erlegen waren. Ähnliche Resultate ergaben die Untersuchungen WEIGERT's an Hunden.

Auch Stoffwechselversuche schienen für die grosse Bedeutung der Kalksalze für die Ätiologie der Spasmophilie zu sprechen. CYBULSKI zeigte, dass bei einem Säugling, der bei der Entwöhnung von der Brust Spasmophilie bekam und nur zur Brustnahrung zurückzukehren brauchte, um gesund zu werden, die Retention von Ca, welche während der Tetaniezeit sehr niedrig gewesen war, gleichzeitig mit der Gesundung rasch zunahm. Viel Aufmerksamkeit haben auch die Stoffwechselversuche auf sich gezogen, die von BIRK, SCHLOSS OEGLER u. a. ausgeführt wurden, und aus denen sich ergab, dass die Kalkretention im Organismus durch Leberthran bedeutend erhöht wird, besonders wenn derselbe in Vereinigung mit Phosphor gegeben wird, eine Substanz, die, wie angenommen wurde, als Katalysator wirkt. Dass Leberthran ein wertvolles Therapeuticum gegen Spasmophilie ist, war damals schon lange bekannt.

NETTER, PARHON und URECHIA waren die ersten, welche bei der Spasmophilie die Kalkzufuhr zu therapeutischen Zwecken untersuchten und dabei fanden, dass dieselbe eine ausgesprochen günstige Wirkung auf die Krankheit hatte. RIESEL zeigte auch, dass die Zufuhr von Kalksalzen bei spasmophilen Kindern, weit davon entfernt, die Reizbarkeit des Nervensystems

zu erhöhen, dieselbe im Gegenteil herabsetzt. Untersuchungen über den Kalkgehalt des Blutes, welche von CATTANEO und nach ihm von vielen anderen Forschern ausgeführt wurden, haben ergeben, dass derselbe bei Spasmophilen im allgemeinen herabgesetzt ist.

Die Bedeutung des Kalks für die Entstehung von Tetaniezuständen ist auch von einer anderen Seite beleuchtet worden, indem es als festgestellt betrachtet werden kann, dass der Kalkumsatz bei der parathyreopriven Tetanie durch eine Vermehrung des Kalkverlustes und eine Verminderung der Resorption gekennzeichnet ist.

An schwerwiegenden Einwendungen gegen viele der erwähnten Untersuchungen hat es nicht gefehlt. So wurde hervorgehoben, dass es schwer ist sich darüber auszusprechen, ob der Kalkgehalt des Gehirns herabgesetzt ist oder nicht, da unsere Kenntnis über den Kalkgehalt des zentralen Nervensystems in gesundem Zustande noch recht mangelhaft ist (STÖLTZNER, FINKELSTEIN). Die Stoffwechselversuche zur Erforschung des Ca-Gleichgewichts sowie die Blutkalkbestimmungen wurden ebenfalls kritisiert, indem man hervorhob, dass die gewöhnlich gleichzeitig mit der Spasmophilie vorliegende Rhachitis, welche ja ebenfalls eine Krankheit mit gestörtem Ca-Umsatz ist, die Untersuchungsergebnisse beeinflussen kann, und dass die Untersuchungsmethoden, welche bei der Bestimmung des Blutkalks zur Anwendung kamen, nicht vollkommen zuverlässig sind. Ferner wurde gegen den Hinweis auf die therapeutische Wirkung des Kalks bei der Spasmophilie durch Herabsetzung der Reizbarkeit des Nervensystems eingewendet, dass diese Wirkung nicht nur dem Kalk, sondern auch anderen Stoffen, wie den Strontium- und Magnesiumsalzen zukomme und dass diese Salze ihre die Reizbarkeit herabsetzende Wirkung nicht nur bei der Spasmophilie, sondern auch bei anderen mit Krämpfen verbundenen Krankheiten ausüben (z. B. beim Tetanus).

Auch hat sich aus den Untersuchungen der letzten Jahre auf diesem Gebiete immer deutlicher ergeben, dass wir in der Lehre vom Kalkmangel nicht die allein gültige und vollstän-

dige Erklärung für das Rätsel der Ätiologie der Spasmophilie gewonnen haben.

Schon i. J. 1902 zeigte, wie erwähnt, FINKELSTEIN, dass man durch Zufuhr von Kuhmilchmolke bei Spasmophilen die galvanische Reizbarkeit herabsetzen kann. K. O. LARSSON und WERNSTEDT legten i. J. 1918 eine Untersuchung aus der FLENSBURG'schen Heilanstalt in Malmö vor, in welcher sie die Richtigkeit dieser Versuche bestätigten und gleichzeitig zeigen konnten, dass der Milchzucker und die löslichen Eiweissstoffe der Molke dieser die Spasmophilie befördernden Wirkung der Molke nicht zu Grunde liegen, welche also gänzlich den in der Molke vorhandenen Salzen zugeschrieben werden konnte.

Es war ja nicht a priori selbstverständlich, dass unter diesen nur die Kalksalze von Bedeutung waren; auch die übrigen Salze, z. B. die des Kaliums und Natriums, konnten möglicherweise eine Rolle spielen. Dass Kalium- und Natriumsalze zu den reizsteigernden Stoffen gehören, ist durch Untersuchungen von LOEB u. a. seit langem bekannt, und ASCHENHEIM¹ gab schon i. J. 1910 bei seinen Untersuchungen über den Gehalt des Gehirns an Mineralsalzen bei Spasmophilen der Meinung Ausdruck, dass es nicht so sehr auf die absolute Ca-Menge des Zentralnervensystems ankommt (welche er in einem Falle normal fand), wenn es sich darum handelt den Zusammenhang zwischen Kalkbestand und Spasmophilie zu finden, sondern vielmehr auf das Verhältnis von Ca und Mg einerseits, K und Na andererseits, eine Verhältnis, welches er in dem genannten Falle zum Vorteil der Alkalien verschoben fand. WERNSTEDT hat in einer seiner letzten Arbeiten² experimentelle Beweise für die Richtigkeit dieses Satzes erbracht. W. arbeitete mit künstlich hergestellten Salzmischungen und liess in diesen die verschiedenen in der Molke vorkommenden Salze in verschiedenen Kombinationen eingehen, indem bald das eine, bald das andere Salz ausgeschlossen wurde, unter

¹ ASCHENHEIM, Über den Aschegehalt in den Gehirnen Spasmophiler. Monatsschrift f. Kinderheilkunde. Bd. 9. 1910.

² WERNSTEDT, Beiträge zur Kenntnis der spasmophilen Diathese. 2 Mitteilungen. Acta Paediatrica. Vol. I. 1921. Fasc. 2 u. 3.

Beibehaltung der physiologischen Konzentration der betr. Salze. Er fand, dass die Lösungen, welche K enthielten, entweder zusammen mit Ca oder mit Na, in hohem Grade spasmogen wirkten, während Na zusammen mit Ca eher herabsetzend auf die elektrische Reizbarkeit des Nervensystems wirkte. Er glaubt auf Grund dieser Befunde dem Kalium eine sehr stark spasmogene Wirkung zuschreiben zu können, während die Wirkung von Na in den von ihm angewendeten Dosen nicht sicher hervortreten und auf alle Fälle eine untergeordnete Rolle zu spielen scheint.

Ich will im Folgenden einige Untersuchungen vorlegen, die von mir in den Jahren 1922 und 1923 am Kinderkrankenhaus zu Göttenburg ausgeführt wurden, wobei ich, teilweise unfreiwillig, eine Anzahl Beobachtungen machte, welche geeignet sein können die Frage nach der Bedeutung der Salze bei der Entstehung der spasmophilen Krankheitssymptome zu beleuchten.¹

Ich will dabei vorausschicken, dass ich während meiner Dienstzeit am SACHS'schen Kinderkrankenhaus gewöhnt war oft die sogen. FEER'sche Kasein-Rahm-Mischung bei Ernährungsstörungen von Säuglingen zu benutzen. Diese enthält wie bekannt auf 1 Liter Mischung 500 g Kuhmilch, 50 g Sahne, 15 g Kasein und 3—5 % Zucker oder Maltose. An der Pflegeanstalt Kronprinzessin LOVISA, wo während meiner Dienstzeit daselbst Säuglinge in recht grosser Zahl in Pflege kamen, und wo wir wegen Mangels an Ammen keine Brustmilch zur Verfügung hatten und keine Milchküche besaßen, welche die Möglichkeit geboten hätte Eiweissmilch herzustellen, benützten wir in der Regel die FEER'sche Mischung bei der Behandlung von Dyspepsien und auch von alimentärer Intoxikation und waren gewohnt mit dieser Mischung gute Resultate zu erzielen. Das Caseinum techn., welches besonders während der Kriegs-

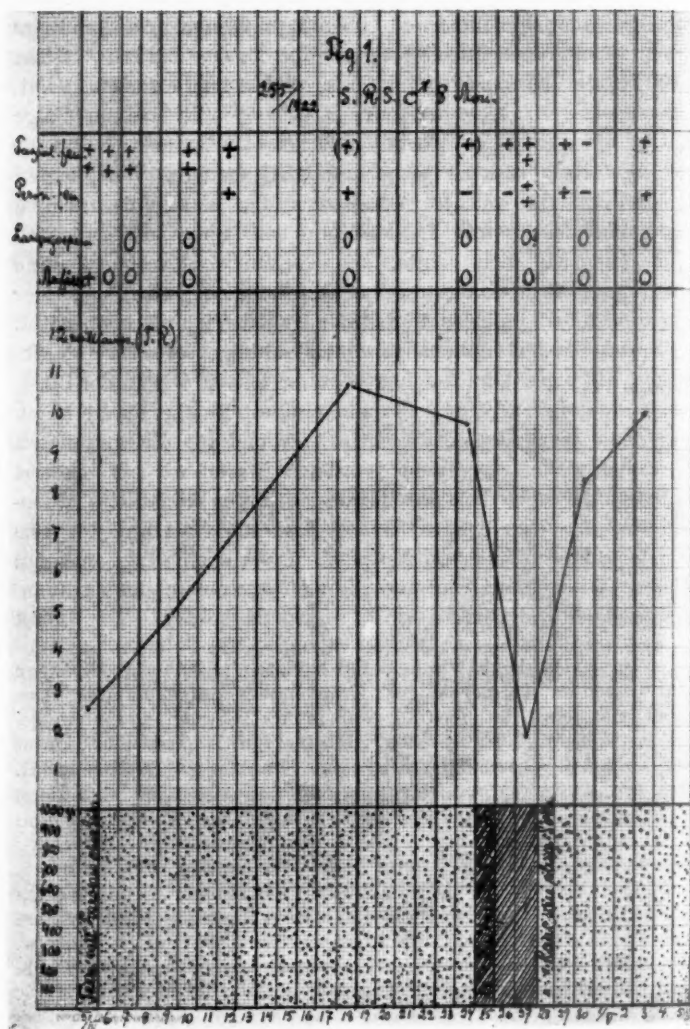
¹ In diesem Zusammenhang ist es ein rechtmässiger Akt der Dankbarkeit von meiner Seite die wertvolle Hilfe hervorzuheben, die ich bei diesen Untersuchungen von dem Chefarzt der med. Abt. des Krankenhauses Dr. WALLGREN in Form von anregenden Gedanken und Litteraturhinweisen erhalten habe.

und Nachkriegsjahre in den Apotheken gekauft wurde, und welches aus ökonomischen Gründen das einzige anwendbare war (die feineren Kaseinpräparate, z. B. das Larosan, stellen sich bei der Anwendung in grösserem Massstabe zu teuer), hat, oder richtiger gesagt hatte einen Säuregehalt, der zur Folge hatte, dass es beim Kochen Bröckel bildete und die Zufuhr der Mischung in der Flasche unmöglich machte. Wir pflegten daher, um eine leichte Alkaleszens der Kaseinmischung zu erzeugen, das Kasein in Mischung mit Soda zu verwenden, wobei es, wie sich zeigte, das Kochen wohl vertrug. Eine ungünstige Einwirkung desselben auf Ernährungsstörungen oder auf den sonstigen Zustand der Kinder hatte ich nie beobachtet.

Am Kinderkrankenhaus zu Göttingen, wo ich am 1. Januar 1922 Dienst zu machen begann, hatten wir an der Säuglingsabteilung allerdings 2 Ammen angestellt, aber da die Milch derselben bisweilen unzureichend war und für die schwersten Krankheitsfälle verbraucht wurde, so waren wir oft genötigt bei weniger schweren Ernährungsstörungen künstliche Milchmischungen, darunter auch die FEER'sche Mischung zu verwenden. Dabei machten wir in einem Falle eine Beobachtung, die recht interessant war und die sich aus der folgenden Krankengeschichte ergibt.

Am 1./IV. 1922 wurde der 8 Monate alte Knabe R. S. wegen einer leichten Dyspepsie ins Krankenhaus aufgenommen. Das Kind war ein Flaschenkind, war immer schwach und klein gewesen, hatte aber, abgesehen von einer Otitis med. plur., unter der es seit Weihnachten litt, keine Krankheiten durchgemacht. Bei der Aufnahme wurde festgestellt, dass das Kind eine ziemlich hochgradige Rhachitis hatte (Craniotabes, Rosenkranz und Epiphysenaufreibungen); Ausfluss aus dem l. Ohr, Erbrechen und flüssige, schleimige Stühle. Facialisphen. neg., Peroneusphen. auf beiden Seiten +. Der Pat. wurde auf Hunger gestellt, bekam nur Saccharinwasser und die FEER'sche Mischung in steigenden Dosen, am ersten Tage $75\text{ g} \times 3$, am zweiten Tage $100\text{ g} \times 5$ u. s. w. Die gastrointestinalen Symptome verschwanden ziemlich rasch, das Erbrechen hörte am 3. Tage auf und der Stuhl war am 4./IV. (dem 4. Tage) fest.

Am 5./IV. bekam der Pat. morgens plötzlich einen Krampfanfall von spasmophilem Charakter mit darauf folgendem Spasmus



rimae glottidis. Bei der Untersuchung fand sich ein stark positives Facialisphen. (+ +) und eine elektrische Reizbarkeit, die folgenden, sehr niedrigen Werten entsprach: KSZ = 0,4, ASZ = 0,5, AÖZ = 0,6, KÖZ = 1,0 m. a.

Da die Untersuchungen WERNSTEDT's über die Bedeutung der Molkensalze für die Entstehung der Spasmophilie uns bekannt waren, so kam uns der Gedanke, dass die Entstehung des spasmophilen Anfalles möglicherweise mit der Zufuhr der Soda in Zusammenhang stehen könnte. — Das Kind hatte im Laufe der verflossenen Tage im ganzen 1,9 l. FEER'sche Mischung und mit dieser 9,5 g Soda erhalten. — Um zu untersuchen, wie es sich damit verhielt, nahmen wir keine Veränderung in der Behandlung des Kindes vor (es hatte früher keine Medizin bekommen), abgesehen davon, dass wir die Soda aus der Nahrung ausschlossen und eine FEER'sche Mischung gaben, welche das Kasein in Form von Larosan enthielt. Der weitere Verlauf ergibt sich am besten aus beistehender Kurve (Abb. 1). (Bei der graphischen Darstellung der elektrischen Werte ging ich in gleicher Weise zuweilen wie WERNSTEDT, indem ich die in der Kurve angegebenen Werte die Summe von KSZ, ASZ, AÖZ und KÖZ bezeichnen liess (WERNSTEDT's TR). Was das Facialis- und Peroneusphen. anbelangt, so habe ich mich in dieser Kurve damit begnügt die Stärke derselben in zwei Graden anzugeben, nämlich $\frac{+}{+}$ (stärker +) und + (schwächer +). Was Laryngospasmen und Tetanieanfälle betrifft, so habe ich es nur als notwendig erachtet zwischen Vorkommen (+) und Fehlen (0) zu unterscheiden. Die Untersuchungen wurden, ebenso wie im Folgenden, wo nicht anders angegeben, immer zur gleichen Tageszeit, zwischen 5 und 7 Uhr nm. vorgenommen.

Wir sehen hier, dass die elektrische Reizbarkeit, repräsentiert durch den Wert für TR, nach dem Aussetzen von Na_2CO_3 sich ziemlich langsam, aber stetig zu einer Ebene über dem Pathologischen erhebt (am 18./V. betrug die KÖZ. 4,8 m. a.) und die mechanischen Reizbarkeitssymptome folgen in der gleichen Richtung mit und verschwinden so gut wie vollständig. Manifeste Symptome sind während dieser Zeit nicht vorhanden. Nach Einsetzen von Soda in die Milchmischung in der gleichen Konzentration wie früher sind wir Zeugen eines raschen Herabstürzens der Werte für die elektrische Reizbarkeit, gefolgt von einer raschen Zunahme der mechanischen Reizbarkeit und der Andeutung von Laryngospasmus

als Zeichen dafür, dass der manifeste Krampfzustand nicht weit entfernt ist. Nach Ausschluss der Soda verschwinden die spasmophilen Symptome wieder rasch, wobei nur Facialis- und Peroneuspshen. bestehen bleiben. Während der ganzen Zeit waren keine therapeutischen Massnahmen getroffen worden.

Wir bekamen bald Gelegenheit uns davon zu überzeugen, dass die Erscheinungen, die wir in diesem Falle beobachtet hatten, nicht auf einem Zufalle beruhten. Abb. 2 zeigt einen kurze Zeit später wegen Spasmophilie am Krankenhause behandelten Fall (BGP, 6 Monate alter Knabe).

Er war ein Flaschenkind und mit Kuhmilchmischungen in von der Mutter unbekannten Mengen aufgezogen worden. War bis zum 4./IV. 1922 gesund; an diesem Tage bekam er einen Krampfanfall, der sich am 8./IV. wiederholte, weshalb er spät abends sogleich ins Krankenhaus geführt wurde. Der Pat. zeigte den Typus eines überfütterten Kindes mit einer bedeutenden Rhachitis. Facialisphen. +. Am Morgen des 9./IV. bekam er, obgleich er seit dem vorhergehenden Abend keine Nahrung erhalten hatte, einen typischen Krampfanfall mit Glottiskrampf. Die elektrische Untersuchung ergab sehr niedrige Werte, TR war 5,2, KÖZ 2,2 m. a. Er bekam nun Bromkalzium $1\text{ g} \times 4$ und langsam steigende Mengen einer modifizierten CZERNY'schen Butter-Mehlnahrung, welche, um die Menge der Kuhmilch nach Möglichkeit zu reduzieren, nur 200 g Milch pro Liter statt der im Originalrezept angegebenen 400 g enthielt. Wir pflegen diese Mischung » $\frac{1}{2}$ CZERNY» zu nennen und halten sie wegen ihres geringen Gehalts an Kuhmilch und ihres doch ziemlich grossen Kalorienwertes (ca. 70 Kal. pr. Deziliter) als Nahrung für Spasmophile als ausserordentlich gut geeignet. Unter dieser Behandlung besserte sich der Zustand und am 20./IV. wurde das Bromkalzium ausgesetzt und der Pat. bekam statt dessen Leberthran mit Phosphor ($1\text{ Theelöffel} \times 3\text{ tgl.}$), eine Behandlung, die dann während seines ganzen weiteren Krankenhausaufenthaltes fortgesetzt wurde, unabhängig von den folgenden Manipulationen mit der Nahrung. Der Pat. hatte während der ganzen Zeit keine manifesten Symptome gehabt und am 25./IV. waren beide mechanischen Reizbarkeitsproben neg. Er zeigte bei einer an diesem Tage vorgenommenen elektrischen Untersuchung hohe Werte (KÖZ $> 10\text{ m. a.}$). Nun wurde die CZERNY'sche Mischung durch eine » $\frac{1}{4}$ -FEER'sche» Mischung¹ ersetzt, welche Laitproto (ein Kaseinpräparat), 4 ‰ Soda und 5 % Zucker enthielt. Nahezu

¹ S. S. 179.

augenblicklich stürzen die elektrischen Werte trotz fortgesetzter Leberthranmedikation auf ein pathologisches Niveau herab (TR am 27./IV. = 6,1 m. a., KÖZ = 3,8 m. a.) und schon vorher ist ein Facialisphen. in sehr kräftiger Weise aufgetreten. (In dieser und den folgenden Tabellen bezeichnet $\frac{+}{+}$ ein positives Facialisphenomen in allen Zweigen und ich habe mich dieser Bezeichnung bedient, gleichgültig ob alle Zweige beider oder nur einer Seite betroffen sind; in Übereinstimmung mit der gleichen Metodik bezeichnen $\frac{+}{+}$, resp. $\frac{+}{+}$ ein positives Facialisphen. nur in zwei Zweigen, resp. in einem Zweig auf beiden oder auf einer Seite. Das Peroneusphen. wird mit $\frac{+}{+}$ bis zu $\frac{+}{+}$ je nach subjektiver Einschätzung seiner Stärke bezeichnet, ebenfalls gleichgültig ob es auf beiden oder nur auf einer Seite vorkommt, all das um überhaupt die Registrierung auf der Kurve zu ermöglichen. ($\frac{+}{+}$) bezeichnet ein schwach pos. Facialis- oder Peroneusphen. Kommen $\frac{++}{++}$ oder $\frac{--}{--}$ für das Facialisphen. nach einander am selben Tage vor, so gilt das erste Zeichen für Untersuchung am Vm., das zweite für solche am Nm.) Am 29./IV. wurde die Soda ausgesetzt, während die Nahrung und die übrigen therapeutischen Massnahmen unverändert blieben, und wir sehen, dass die mechanische Reizbarkeit rasch abnimmt und auch die elektrische steigende Werte zeigt.

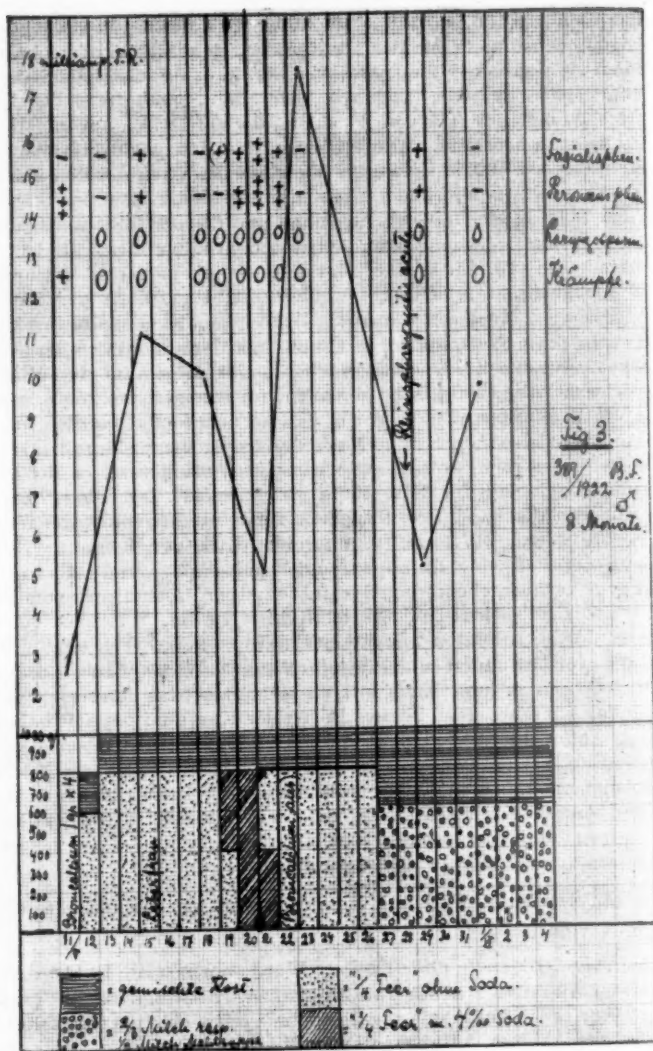
Ein dritter Fall, der bald darauf unter der Diagnose Spasmodie ins Krankenhaus kam, zeigte dieselbe Reaktion für die sodahaltige Milchemulsion, wenn möglich noch kräftiger markiert, da sie hier bei fortgehender Medikation mit Bromkalzium 4 \times tgl. 1 g und Leberthran 3 Theelöffel tgl. hervortritt!

B. F., 8 Monate alter Knabe. (Abb. 3.) Flaschenkind seit dem Alter von 14 Tagen. Hat während der letzten Monate vor der Aufnahme 1,5 l. Milch pr. Tag bekommen. In der Nacht des 11./V. 1922 plötzlich ein Krampfanfall mit Atemstillstand, blassblauer Gesichtsfarbe und Zuckungen in Armen und Beinen, Bewusstseinsverlust. Der Anfall wiederholte sich gegen Morgen. Er wurde ein paar Stunden später ins Krankenhaus aufgenommen. Das Kind war ein grosser, überfütterter Knabe mit Rhachitis (Craniotabes, Rosenkranz, Epiphysenaufreibungen). Facialisphen. neg., Peroneusphen. stark pos. Die elektrische Untersuchung ergab ausserordentlich niedrige Werte (TR = 2,5 m. a., KÖZ = 1,3 m. a.). Der Pat. wurde unmittelbar auf Hungerkost gestellt und dabei besserten sich die Symptome rasch. Als Nahrung bekam er eine

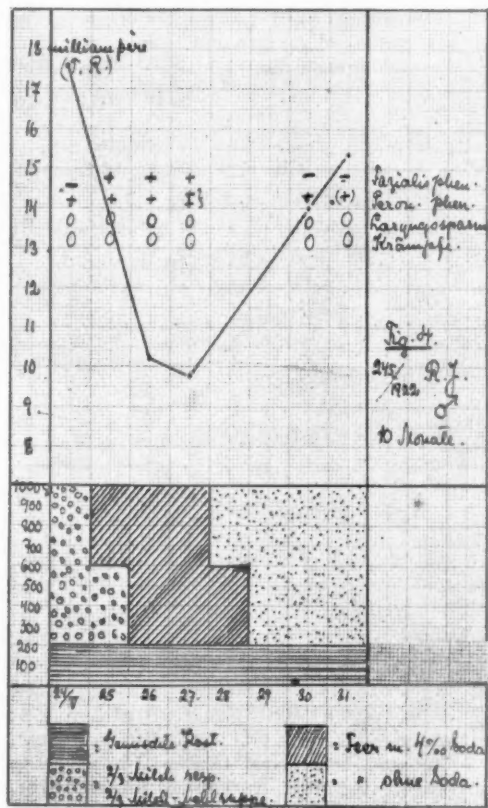
FEER'sche Mischung, die halb so viel Milch pr. Liter enthielt als sonst üblich ist, d. h. 250 statt 500 g ($\frac{1}{4}$ FEER) in steigenden Mengen, nebst einer Mahlzeit mit fester, gemischter Kost. Ausserdem erhielt er Bromkalzium 1 gr. \times 4. Facialisphen. und Peroneusphen. wurden rasch neg. Am 15./V. ergab die elektrische Untersuchung eine TR von 11 m. a., die am 18./V., auf ungefähr derselben Höhe stand. Die KÖZ war bei den gleichen Gelegenheiten 6, resp. 4,7 MA. Wegen eines am 15./V. entdeckten Facialisphen. wurde am gleichen Tage mit der Medikation von Leberthran, 1 Theelöffel 3 \times tgl. begonnen und diese Medikation wurde während des weiteren Krankenhausaufenthaltes des Pat. beibehalten. Am 19./XI. bekam der Pat. seine FEER'sche Mischung mit sodagemischtem Laitproto zuhereitet (4 gr. Soda pr. Liter); die gemischte Kost unverändert. Am selben Nm. stellte sich ein schwach pos. Facialisphen, ein und tags darauf ausserordentlich starke mechanische Reizreaktionen, die ihr Maximum am 21./V. erreichten. Die elektrische Untersuchung zeigte am 20./V. und am 21./V. stark sinkende Werte (TR an dem letztgenannten Tage 5 m. a., KÖZ = 2,5 m. a.). Nach Aussetzen der Soda und Ersatz des Laitproto mit Larosan ohne sonstige Veränderung in der Behandlung gingen die Symptome rasch zurück und am 23./V. waren Facialis- und Peroneusphen. verschwunden und der Wert für TR. betrug 17,7 m. a. mit einer KÖZ von 8 m. a. Nun bekam der Pat. eine Rhinopharyngitis mit Fieber und dabei entstanden vorübergehend positive mechanische Reizungsphänomene und niedrige elektrische Werte (KÖZ = 2,5 m. a.), aber nach überstandener Infektion war die mechanische Reizbarkeit am 1./VI. wieder verschwunden und die elektrischen Werte waren normal (TR = 9,7 m. a. und KÖZ = 5 m. a.). Dass das Aussetzen des Bromkalziums bei dem letzten Bogen der Kurve mitgespielt haben kann, kann allerdings nicht ausgeschlossen werden, ebenso wie auch Einführung der milchreicheren $\frac{2}{3}$ -Milch-, resp. $\frac{1}{2}$ -Milch-Mehlsuppenmahlzeiten dabei von Bedeutung sein konnte, aber desto bemerkenswerter ist in diesem Falle das ausgesprochene Ansteigen der Kurve nach der Infektion, wobei diese beiden Faktoren unverändert weiterbestanden.

Ein weiterer Fall mit dem gleichen Verlauf wird durch Abb. 4 veranschaulicht.

R. J., 10 Monate alter Knabe. Wurde am 28./III. 1922 wegen Ekzem (exsudative Diathese) aufgenommen. Allaitem. mixte + gem. Kost vor der Aufnahme. Allgemeine Entwicklung gut, früher keine Krankheiten. Unbedeutende Rhachitis. Per.-Phen. +, Fac.-Phen. —. Nachdem der Pat. eine zeitlang im Krankenhause



gelegen war und sein Ekzem beinahe geheilt war, wurde ein Versuch gemacht dem Pat. FEER'sche Mischung mit 4 ‰ Soda zu geben. Bei der elektrischen Untersuchung, die der Kostveränderung vorausging, zeigte der Pat. normale Reizbarkeit (TR =



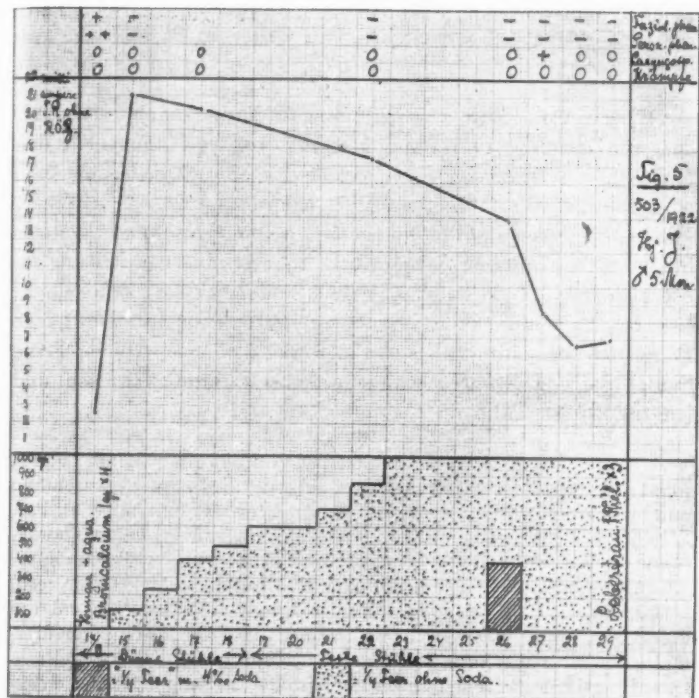
17,6 m. a., KÖZ = 7 m. a.). Während der ganzen Zeit wurden keine Medikamente gegeben. In der letzten Zeit vor dem Versuche hatte der Pat. gemischte Kost erhalten nebst $\frac{2}{3}$ -Mehlsuppe und $\frac{2}{3}$ -Mischung. Unmittelbar nach dem Einsetzen der FEER'schen Mischung mit Soda (welche $\frac{1}{3}$ weniger Kuhmilch enthielt als die

vorhergehende Diet), sehen wir die mechanische Reizbarkeit kräftig zunehmen, das Facialisphen. tritt auf, das Peroneusphen., welches schon früher vorhanden war, nimmt an Stärke zu, die elektrische Reizbarkeit sinkt rasch und am 26./V. ist die TR = 10,3 m. a. (KÖZ = 3,8 m. a.) und am 27./V. 9,8 m. a. (KÖZ = 4,8 m. a.). Nach Fortnahme der Soda verschwindet die mechanische Reizbarkeit beinahe vollständig, nur ein schwaches Peroneusphen. bleibt noch bestehen und die elektrische Reizbarkeit geht auf normale Werte zurück (TR am 31./V. = 15,4 m. a., KÖZ = 7 m. a.).

Ich will nun über einen Fall berichten (Abb. 5), wo ich zu erforschen versuchte, ob man auch nach einer geringen Menge von Na_2CO_3 -haltiger Nahrung eine Wirkung in der oben beschriebenen Richtung auf die spasmophilen Symptome nachweisen kann. Die Kurve kann in diesem Falle nicht als vollkommen einwandfrei betrachtet werden, da ich in die TR-Werte die wichtige KÖZ nicht mitaufnehmen konnte. Dies hat seine Ursache darin, dass bei der Untersuchung des Patienten im Hinblick auf die letztgenannte Zuckung diese bei den meisten Untersuchungen durch einen schon bei einem niedrigeren Werte eingetretenen KSTe maskiert war. Indessen scheint aus dem Verlauf der Kurve sowie auch aus dem Auftreten eines früher nicht vorhandenen Laryngospasmus hervorzugehen, dass auch eine so geringe Menge der spasmodischen Nahrung wie $2 \times 200 = 400$ g Milchmischung mit einer Totalmenge von 1,6 g Na_2CO_3 einen deutlichen Ausschlag in der Richtung gegen eine Erhöhung der spasmophilen Symptome gibt.

O. Hj. J., 5 Monate alter Knabe. Wurde am 14./VI. 1922 aufgenommen. In der letzten Zeit $\frac{3}{4}$ -Milch, wovon der Pat. »etwas mehr als einen Liter« pr. Tag bekommen hat. Im Alter von ung. 3 Monaten eine Darmkrankheit, sonst gesund. Hatte seit einigen Tagen vor der Aufnahme Fieber, Erbrechen und Diarrhoe gehabt. Hatte bei der Aufnahme Rhachitis (pergamentweiche, ausgebreitete Kraniotabes, Rosenkranz, Epiphysenaufreibungen, Auflagerungen auf den Tubera frontalia und parietalia). Dyspepsie mit flüssigen Stühlen, kein Erbrechen. Ist sehr empfindlich, zuckt bei der geringsten Berührung. Schreit sich vollkommen cyanotisch. Facialisphen. im oberen Zweig +. Peroneusphen. auf beiden Seiten pos. trotz starker Muskelspannung. Die

elektrische Untersuchung ergab niedrige Werte mit einer TR von 3,7 m. a. und einer KÖZ von 1,4 m. a. Keine manifesten Symptome von Spasmophilie. Unter verminderter Nahrungszufuhr mit steigenden Mengen von » $\frac{1}{4}$ -FEER», zubereitet mit Kaseinnatrium »Merck« ohne Soda und Medikation von Bromkalzium $1\text{ g} \times 4$ verschwanden die spasmophilen Symptome rasch und die TR war



schon am 15./VI. 21 m. a.; dabei konnte jedoch aus den oben angeführten Gründen die KÖZ nicht mitgerechnet werden. Der Zustand war nun längere Zeit gut und es waren keine latenten oder manifesten Symptome von Spasmophilie und mit Ausnahme der oben erwähnten umgekehrten Reaktionen keine pathologische elektrische Reizbarkeit vorhanden. Am 26./VI. wurden versuchsweise abends zwei Mahlzeiten von je 200 g $\frac{1}{4}$ -FEER mit dem

gleichen Kaseinnatrium und 4 ‰ Soda eingesetzt. Am Morgen darauf hatte der Pat. einen deutlichen Laryngospasmus und die elektrische Untersuchung ergab eine Senkung der elektrischen Werte (weiterhin ohne Mitrechnung der KÖZ) von nahezu 40 % gegenüber dem vorhergehenden Abend. Diese niedrigen Werte blieben einige Tage lang bestehen, aber der Laryngospasmus verschwand. Während der ganzen Zeit hatte der Pat. Bromkalzium in unveränderter Dosis erhalten. Keine Infektion. Seitdem hatte ich leider keine Gelegenheit den Pat. weiter zu beobachten, weshalb die Kurve hier aufhört.

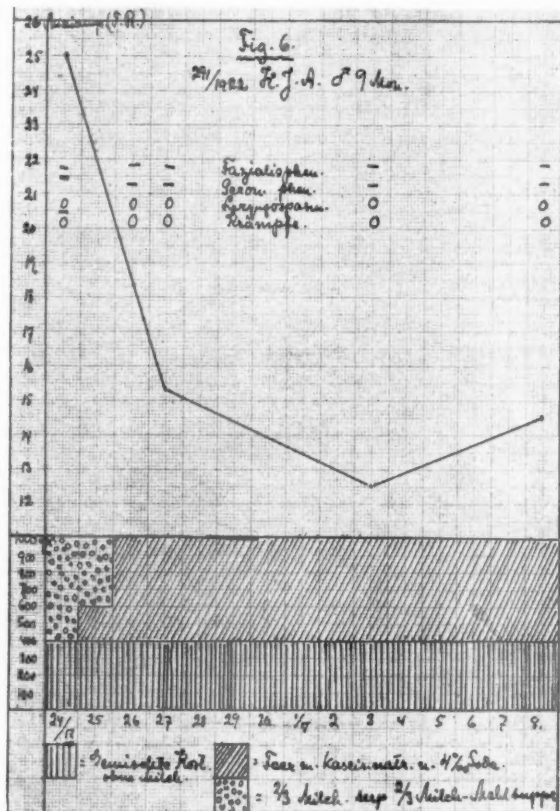
Diese fünf Fälle zeigen meiner Meinung nach recht gut, dass die Zufuhr von Natriumkarbonat in der Nahrung, in den Mengen, um die es sich hier handelt (1,6—5 gr. tgl. in einzelnen oder täglich während kurzer Zeit wiederholten Dosen) bei einem Kinde mit Spasmophilie die Empfindlichkeit des Nervensystems in ganz bestimmtem Grade und in bestimmter Richtung zu beeinflussen, d. h. in hohem Grade spasmoden zu wirken scheint.

Ich habe nun auch versucht zu erforschen, ob die gleiche Wirkung bei Kindern bemerkt werden konnte, welche keine Symptome von latenter oder manifester Tetanie aufwiesen, und ich teile diese Fälle im folgenden mit.

1. H. J. A., 9 Monate alter Knabe (Abb. 6). Wurde am 13./VI. wegen Dyspepsie aufgenommen, welche unter Nahrungsherabsetzung und steigenden Dosen von $\frac{2}{3}$ -Milch heilte. Ausserdem hatte der Pat. Rhachitis (Auflagerungen, Kraniotabes, Rosenkranz, weicher Thorax, Epiphysenaufreibungen). Nach einer Zeit wurden 4 Milchmischungen nach und nach gegen drei Mahlzeiten $\frac{2}{3}$ -Mehlsuppe resp. $\frac{2}{3}$ -Milch und 2 Portionen fester Nahrung ausgetauscht und am 25./IV. bekam er statt der Breimahlzeiten und der Mischungen dreimal FEER'sche Mischung mit Kaseinnatrium und 4 ‰ Soda. Diese Quantität der FEER'schen Mischung enthält $\frac{1}{3}$ weniger Kuhmilch als die früher gegebene Kost. Nichtsdestoweniger sehen wir einen steilen Abfall der Kurve für TR, der hauptsächlich auf einem Absinken der KÖZ von 15 auf 6 m. a. beruht. Manifeste Symptome kamen nicht vor, auch keine Symptome von mechanischer Reizbarkeit. Obgleich dieselbe Kost weiter gegeben wurde, sanken die elektrischen Werte doch nicht auf ein pathologisches Niveau herab (KÖZ nicht < 5 m. a.). Nahezu während der ganzen Zeit seines Aufenthaltes am Krankenhause bekam der Pat. Leberthran und Quarzlampebestrahlung.

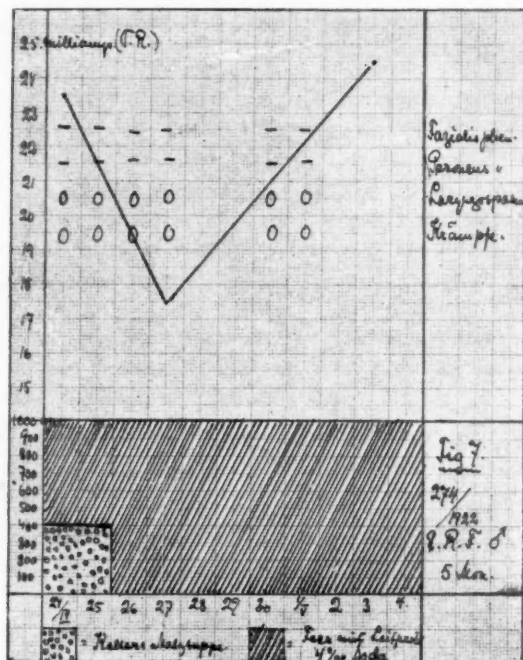
Zwei weitere Fälle der gleichen Art sollen mitgeteilt werden.

E. R. F., 5 Monate alter Knabe (Abb. 7.) Wurde wegen Bronchitis acuta + Dyspepsia + Stomatitis am 8./IV. 1922 aufgenommen.



Wurde mit herabgesetzter Nahrung und $\frac{2}{3}$ -Milch in steigenden Dosen, ab 19./IV. mit KELLER's Malzsuppe, 160 \times 2 behandelt. Rhachitis: ausgebreitete Kraniotabes, Auflagerungen auf den Tubera front., kaum path. Rosenkranz. Temp. bei der Aufnahme 38,4, ab 10./IV. fieberfrei, im Zusammenhang mit der Perforation einer

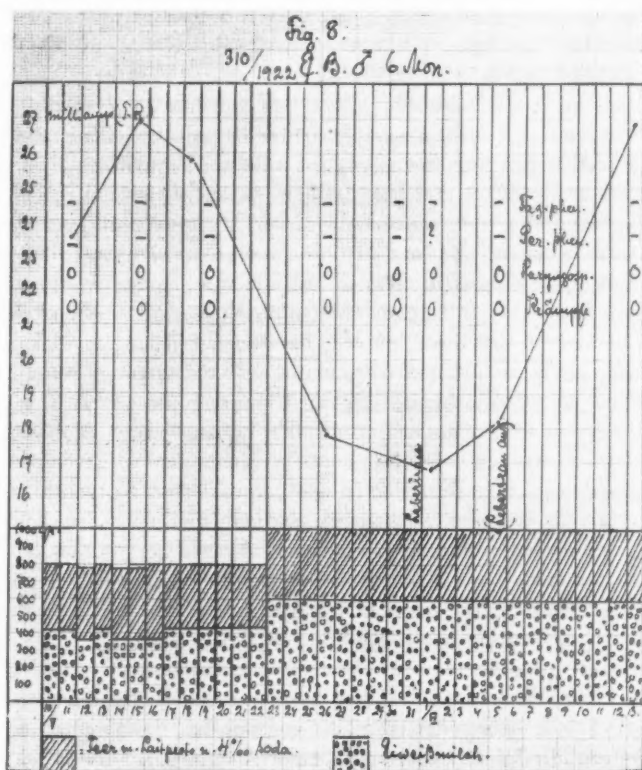
damals dazugekommenen Otitis med. Am 24./IV. wurde der Pat. im Hinblick auf spasmophile Symptome untersucht, welche indessen vollkommen fehlten: AÖZ = 9, KÖZ = 10 m. a., TR = 23,5 m. a., keine gesteigerte mechanische Reizbarkeit, keine manifesten Symptome. Der Pat. bekam nun nach und nach FEER'sche Mischung mit Laitproto und 4 ‰ Soda. Da keine Symptome von mechanischer Reizbarkeit sichtbar wurden, so wurde mit der



elektrischen Untersuchung bis zum 27./IV., 3 Tage später, gewartet; dabei ergab sich, dass die TR allerdings auf 17,5 m. a. gesunken war, dass aber die AÖZ und die KÖZ weiterhin über dem pathologischen Niveau lagen und 5, resp. 10 m. a. betrugen. Obgleich dieselbe Kost weiter gegeben wurde, traten keine spasmophilen Symptome auf und bei einer erneuten elektrischen Untersuchung am 3./V. waren die Werte wiederum zur gleichen Höhe wie vor dem Versuche gestiegen und die beiden Öffnungszuckungen lagen

bei 9. resp. 12 m. a. Von Medikamenten hatte der Pat. während des Versuches Leberthran, 1 Theelöffel 3×tgl. erhalten.

E. B., 6 Monate alter Knabe. (Abb. 8.) Wurde wegen Ekzcema capillitii am 20./IV. 1922 aufgenommen. Bekam anfangs $\frac{2}{3}$ -Milch und KELLER's Malzuppe und dann wegen einer leichten



Dyspepsie Eiweissmilch in steigenden Mengen. Am 8./V. wurden 380 g Eiweissmilch durch eine FEER'sche Mischung ersetzt, welche Laitproto und 4 ‰ Soda enthielt. Wir sehen, dass sich in der Fortsetzung unter Beibehaltung dieser täglichen Sodazufuhr anfangs nicht die geringste Senkung der elektrischen Werte einstellt. Dieselben liegen statt dessen auffallend hoch (AÖZ=8—10 und

KÖZ=12—14 m. a.). Allmählich tritt eine Senkung der TR ein, aber die beiden ÖZ erreichen niemals niedrigere Werte als 6 m. a. und es stellen sich nicht die geringsten Symptome von erhöhter mechanischer Reizbarkeit ein, auch keine manifesten Äusserungen von Spasmophilie. Nach Einnehmen von Leberthran während mehrerer Tage beginnt die Kurve zu steigen und setzt damit fort, obgleich mit dem Leberthran aufgehört wird und die sodareiche Nahrung weiterhin in unverminderter Quantität verabreicht wird.

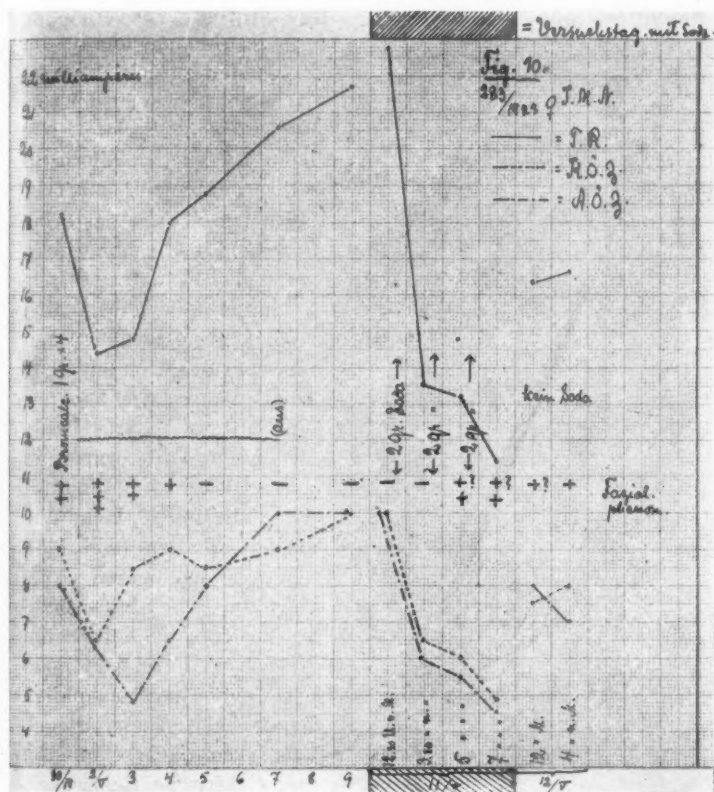
Bei den geschilderten Versuchen wurden die elektrischen Untersuchungen aus äusseren Gründen mit verhältnismässig langen Zwischenräumen ausgeführt, während der kritischen Soda-perioden allerdings meistens täglich, wenn es sich um Spasmophile handelte, aber ausserhalb dieser Perioden mit grösseren Zwischenräumen. Dadurch ist es trotz allem nicht möglich bestimmt auszuschliessen, dass ausserhalb der eigenen, vorgenommenen Massnahmen liegende Momente sich geltend machen konnten und durch eine Zufälligkeit in der gleichen Richtung wirksam waren, als man mit den erstgenannten aktiv erzeugt zu haben glaubt. Die Möglichkeit, dass ein Übergang von einem Kaseinpräparat zu einem andern mitgespielt haben könnte, kann nicht geleugnet werden. Es kann auch nicht als ausgeschlossen betrachtet werden, dass sich in den geschilderten Kurven rasche Senkungen der elektrischen Reizbarkeit zwischen den hohen Werten ausserhalb der Versuchsperioden verbergen, wo viele Tage zwischen den elektrischen Untersuchungen vergingen, auch wenn der Stand der mechanischen Reizbarkeit, welcher öfters untersucht wurde, dies nicht wahrscheinlich macht.

Um indessen den direkten Zusammenhang zwischen Ursache und Wirkung deutlicher herauszubekommen und also in möglichstem Masse den Einfluss von ausserhalb liegenden Faktoren zu eliminieren, wurden in einer Anzahl von Fällen dichter auf einander folgende elektrische Untersuchungen an den Patienten vorgenommen. Dies geschah in folgender Weise: Nachdem während mehrerer Tage kontrolliert worden war, dass die elektrischen Werte bei den Untersuchungen am Nm. (zwischen 5 und 7 Uhr) konstant oder auf einer gleichmässig verlaufenden Kurve in normaler Höhe gelegen waren, erhielten

die Patienten an einem bestimmten Tage, ohne Änderung der Diet oder anderer Behandlungsmomente und nachdem die elektrischen Werte durch eine am Morgen vorgenommene Untersuchung kontrolliert worden waren, eine gewisse Quantität Soda, entweder in einzelnen oder in wiederholten Dosen, und es wurde dann die elektrische Reizbarkeit durch dicht auf einander folgende Untersuchungen, meistens jede zweite Stunde, geprüft. Bisweilen wurden Blindversuche eingeschoben, um zu erforschen, ob die elektrische Reizbarkeit Tagesschwankungen ausgesetzt sei, welche auf ausserhalb der Versuchsanordnung liegenden Momenten beruhten. Fieber durfte natürlich auch im unbedeutendsten Grade bei keinem der Versuchspatienten vorkommen, während der Versuch im Gange war (auch in den früher geschilderten Fällen kam Fieber als Komplikation der Kurve nicht vor, ohne dass dies in derselben angegeben wurde, wie z. B. im Falle 3).

Die Abb. 9—13 zeigen einige derartige Versuche. Wir finden dabei konstant bedeutende Senkungen der Werte sowohl für TR als auch für KÖZ und AÖZ. Die Senkungen treten unmittelbar nach der Sodazufuhr ein, erreichen bisweilen bedeutenden, sicher pathologischen Grad und nach Aufhören mit der Sodazufuhr steigt die Kurve wieder an. Bei ein paar der Versuche kam die vermehrte Reizbarkeit auch in einer Steigerung der Stärke des Facialisphenomens zum Ausdruck. Dass die im Laufe des Tages verabreichte Milchquantität (125—400 g in den verschiedenen Fällen) diese starke Zunahme sollte bewirken haben können, halte ich für ausgeschlossen. Dafür sprechen die in Abb. 9 hervortretenden Steigerungen der Kurve im Laufe eines Tages, wo Soda nicht verabreicht worden war. Auch in anderen Fällen habe ich mich durch Untersuchungen zu verschiedenen Tageszeiten davon überzeugen können, dass bei Kindern, wo die spasmophilen Symptome schon etwas zurückgegangen sind und die elektrische Reizbarkeit sich auf ein einigermaßen konstantes, oberhalb des Pathologischen stehendes Niveau eingestellt hat, im Laufe des Tages keine Variationen zum Vorschein kommen, jedenfalls keine solchen, welche die Fehlergrenze der Versuche überschreiten.

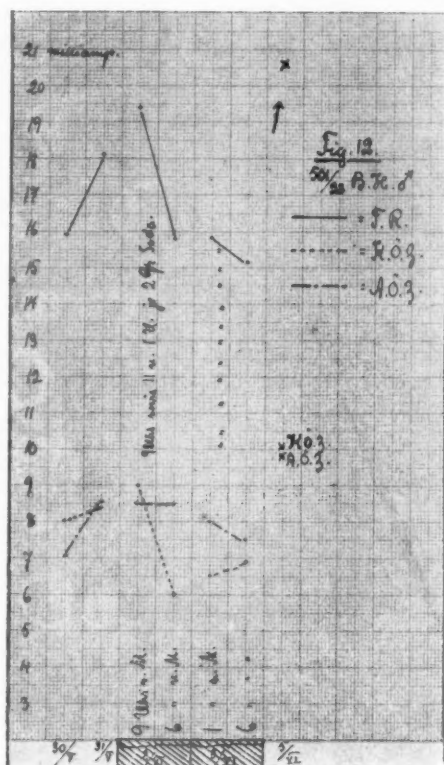
genen Versuche in Zusammenhang gestellt werden könnten. Bei Untersuchung des Magensaftes am Tage nach dem Versuche fand ich einen freien Salzsäuregehalt von 6 und eine Totalazidität von 9. Ich untersuchte nun den Magensaft bei



anderen Spasmophilen und habe bisher bei 13 anderen derartigen Kindern Achylie gefunden. Als Probemahlzeit dienten bei jeder Untersuchung 200 g Eiweissmilch.

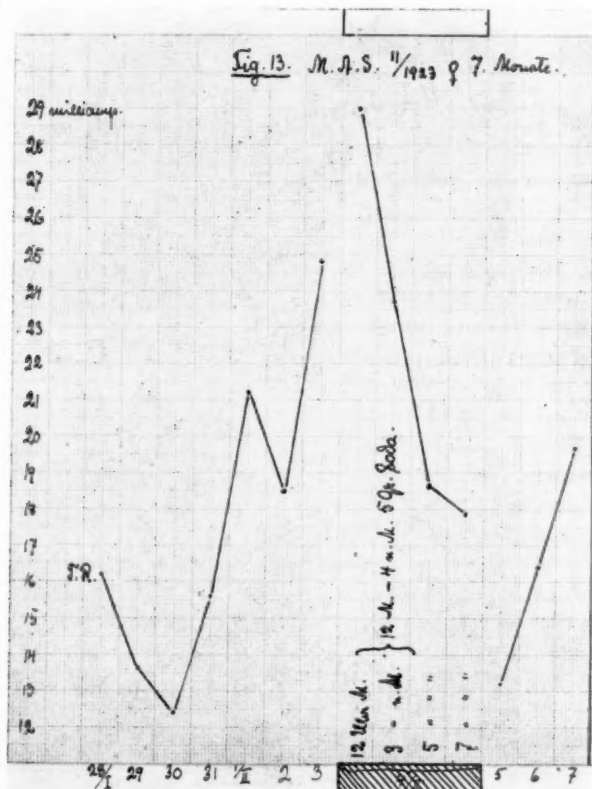
Ich halte es nicht für unwahrscheinlich, dass in dem oben

die Menge Soda 4—6 g bei jedem Versuche (d. h. im Laufe eines Tages). Da der Na-Gehalt der Kuhmilch, als Na_2O berechnet, 0,5—1,17 g pr. Liter beträgt, so hat es den Anschein, dass wir mit Mengen von Na_2CO_3 experimentiert haben, deren



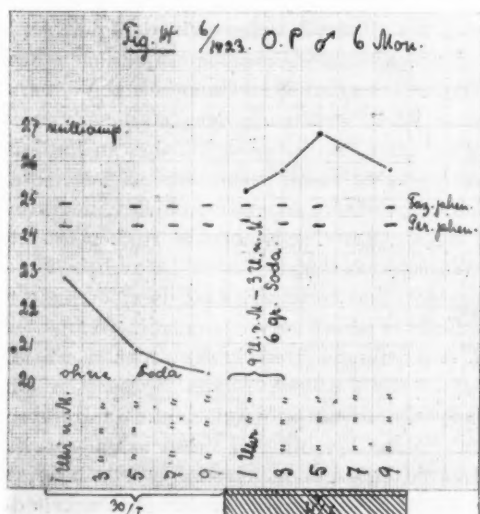
Gehalt an Na um die Hälfte oder das Doppelte die Mengen übersteigt, welche durch Zufuhr von Kuhmilch allein in Frage zu kommen pflegen. Der theoretische Wert der Versuche wird jedoch dadurch nicht verringert und es fehlt ihnen auch nicht praktisches Interesse.

Im Auslande (Zentraleuropa) war es während der Kriegsjahre und der Notjahre nach dem Kriege gebräuchlich, die Anwendung von saurer Milch von hohem Säuregrad als Säuglingsnahrung dadurch zu ermöglichen, dass man sie mit Soda-



lösung neutralisierte, und FINKELSTEIN gibt in der letzten Auflage seines bekannten Lehrbuchs (1921, S. 92, Anm.) an, dass man durch Zusatz von $\frac{N}{4}$ -Sodalösung einen event. zu starken Säuregehalt der Milch bis zu geeigneter Stärke

herabsetzen kann ($28-32 \text{ g } \frac{N}{4} \text{ Na}_2\text{CO}_3$ auf 100). Gerade die Situation, die uns zur Beobachtung der spasmogenen Wirkung der Soda auf den oben referierten Fall 1 führte, zeigt ja übrigens, dass die Kenntnis, welche Gefahr es birgt Kindern mit latenter Spasmophilie Na-Salz in Form von Soda zuzuführen, einen praktischen Wert hat.¹ Schliesslich hat wahrscheinlich eine gewisse gegebene Na-Salzmenge in der Nahrung



in verschiedenen Fällen eine verschieden kräftige Wirkung, und daher sind auch die Mengen, welche in der Praxis einem Kinde oft in z. B. einem Liter Milch pr. Tag oder mehr zugeführt werden, wie dies oft geschieht, für die Entstehung von spasmophilen Symptomen, nicht ohne Bedeutung.

Ist es indessen nun sicher, dass es das Na-Ion in der Soda ist, welches die spasmogene Wirkung ausübt?

¹ Vgl. in diesem Zusammenhange auch einen Aufsatz: Kasein oder Kaseinnatrium in der pädiatrischen Praxis von C. B. LAGERLÖF. Sv. Läkartidn. Nr. 50, 1922.

Als Antwort auf diese Frage muss betont werden, dass viel darauf hindeutet, dass dem Na-Ion wenigstens ein Teil dieser Wirkung zugeschrieben werden muss.

Vor WERNSTEDT haben auch andere Verff. ihre Aufmerksamkeit auf die event. Rolle gerichtet gehabt, welche das Na in der Ätiologie der Spasmophilie spielen könnte. PARHON und URECHIA¹ zeigten i. J. 1907, dass die Tetaniesymptome bei parathyreoidektomierten Hunden durch intraperitoneale Injektionen von 100 kcm 1 %iger NaCl-Lösung zunahmen, während sich der Zustand anderer, in der gleichen Weise präparierter Hunde durch ebensolche Injektionen von 1 %iger CaCl₂-Lösung verbesserte. MAC CALLUM und VÖGTLIN² konnten ebenfalls eine Verschlechterung der Tetaniesymptome bei parathyreoidektomierten Hunden nach Zufuhr von NaCl nachweisen. ROSENSTERN³ glaubte durch Zufuhr einer 3 %-igen NaCl-Lösung (Menge nicht angegeben) bei spasmophilen Kindern in einzelnen Fällen ein Sinken der elektrischen Werte konstatiert zu haben, aber der Wert dieser Angabe wird dadurch bedeutend herabgesetzt, dass der Verf. mitteilt, dass diese Veränderung gleichzeitig mit einer »Fieberreaktion« eintrat. ZYBELL⁴ konnte die Richtigkeit des Befundes ROSENSTERN's nicht verifizieren, indem er nach Zufuhr von 3—5 g NaCl zur Tagesportion der Nahrung nur vorübergehend eine sehr unbedeutende Herabsetzung der elektrischen Werte bei seinen Versuchskindern konstatieren konnte. LUST⁵ teilt schliesslich einige sehr interessante Beobachtungen über Schwankungen in der Reizbarkeit des Nervensystems in Anschluss zu Veränderungen des Salzbestandes des Organismus mit. Er beobachtete u. a. ein 2-jähriges Mädchen, welches wegen eines sogen. intestinalen Infantilismus (Schwere chronische Verdauungsinsuffizienz HEUBNER), eine Krankheit,

¹ XVII Congrès des Medecins Alienistes et Neurologistes de France et des Pays de langue française, Séance d. 3 août 1907.

² The Journal of experimental Medicine. Vol. XI, Nr. 1, 1909.

³ Calcium und Spasmophilie. Jb. f. Kinderheilk. 1910. Bd. 72.

⁴ Beiträge zur Behandlung der Spasmophilie. Verhandl. d. Gesellsch. f. Kinderheilk. Karlsruhe 1911.

⁵ Über den Einfluss der Alkalien auf die Auslösung spasmophiler Zustände. Münch. Med. Wochenschr. 1913. R. 1482.

die nicht selten mit Tetanie einhergeht und oft bedeutende Ödeme aufweist, am Krankenhause in Behandlung stand. In Anschluss zu einer raschen Ödembildung (1 kg in 3 Tagen) brach ein Anfall von Tetanie mit schweren Krämpfen, Karpopedalspasmen, Facialisphenomen und einer sehr hochgradigen Herabsetzung der elektrischen Werte aus. Er konnte ferner bei der rasch folgenden Ausschwemmung der Ödeme einen Rückgang der Tetanie beobachten, aber sie trat bald darauf bei einer erneuten Ödemansammlung wieder auf, ging noch einmal bei Gewichtsverringerung vorüber und stellte sich schliesslich bei einer neuerlichen Ödembildung zum dritten Male ein. Eine mit der Gewichtskurve synchrone Kurve über die AÖZ und die KÖZ zeigt in seinem Falle, dass die elektrischen Werte für diese Zuckungen, die mit einander nahezu vollständig parallel verlaufen, bei jeder der drei Gelegenheiten im Zusammenhang mit dem *Beginne* der Ödemausschwemmung (Gewichtsverminderung) regelmässige Steigerungen aufweisen.

LUST schrieb diese Schwankungen des spasmophilen Zustandes entsprechenden Schwankungen des NaCl-Gehalts der Gewebe, in Zusammenhang mit der Ansammlung und Resorption der Ödeme zu. Als die Causa peccans sah er das Na-Ion an. Er suchte später durch Zufuhr von NaCl in relat. grossen Dosen (3—5 g der Tagesportion zugesetzt) bei Kindern mit latenter Spasmophilie diese Hypothesen zu verifizieren. Er fand dabei, dass in ungefähr der Hälfte der untersuchten Fälle eine Steigerung der elektrischen Reizbarkeit 1—2 Tage nach der Kochsalzzufuhr eintrat, aber sie war nicht hochgradig und ging ausserdem, wie sich ergab, trotz fortgesetzter Zufuhr von NaCl in gleicher Dosis vorüber. Bei den übrigen Kindern zeigte sich keine Veränderung der elektrischen Reizbarkeit. LUST ist der Ansicht, dass dieser Umstand einen von ihm seit langem gehegten Verdacht bestärke, dass nämlich nicht alle Fälle von Spasmophilie die gleiche Ätiologie haben, dass also nicht notwendigerweise die Zufuhr von Kuhmilchmolke in zu grossen Mengen das hauptsächliche ätiologische Moment zu sein braucht. Ich komme hierauf im Folgenden zurück. LUST untersuchte auch experimentell die Wirkung der Zufuhr von

K in der Nahrung auf spasmophile Säuglinge und fand, dass sich bei täglicher Zufuhr von 1,4—2,3 g KCl spasmophile Symptome (pathologische Werte für die KÖZ) regelmässig und schnell einstellten. Er glaubte also feststellen zu können, dass K in Form von KCl und in Dosen, welche seiner Zufuhr in gewöhnlichen Kuhmilchsquantitäten entsprechen (1,4 g KCl entspricht dem Kaliumgehalt in $\frac{1}{2}$ Liter Kuhmilch) in hohem Grade spasmogen wirkt, während Na wenigstens in Form von NaCl nicht die gleiche deutliche Wirkung zu haben schien, was indessen den Verf. nicht davon abhält auch in Bezug auf Kochsalz eine gewisse Vorsicht zu empfehlen, wenn es sich um den Zusatz desselben zur Nahrung spasmophiler Kinder handelt.

Von K. O. LARSSON¹ wurden kürzlich Untersuchungen ausgeführt, welche die Bedeutung bekräftigen, die LUST in dem oben relatierten Falle den mit der Ödembildung, resp. Ödemresorption verbundenen Veränderungen des Salzumsatzes im Organismus zuschreibt. Diese Untersuchungen zeigen, dass bei Eklamsien, Nephritiden, Nephrosen und Nephrosklerosen Veränderungen der elektrischen Reizbarkeit des Nervensystems auftreten, sobald Störungen des Salz-Wasserumsatzes vorliegen. Ich selbst habe Gelegenheit gehabt mittels elektrischer Untersuchungen den Schwankungen der Reizbarkeit des Nervensystems bei einem Patienten mit hochgradigen nephritischen Ödemen und Aszites zu folgen. Es handelte sich um ein 11-jähriges Mädchen. Die Beobachtungen begannen auf der Höhe des Ödem- und Aszitesstadiums und zeigten eine Steigerung sowohl der mechanischen als auch der elektrischen Reizbarkeit. Im Zusammenhang mit einer Laparocentese, wobei 2 Liter Aszitesflüssigkeit entleert wurden, trat eine starke Senkung der elektrischen Werte bis zu < 5 m. a. für sowohl AÖZ als auch KÖZ auf. Gleichzeitig wurde das Facialisphenomen gesteigert und war nun in allen drei Zweigen sehr stark. Die Patientin hatte vor dem schweren Ödemstadium kein Facialisphenomen gehabt.

Wir können also dem Na-Ion als solchen eine gewisse Rolle in der Ätiologie der Spasmophilie nicht aberkennen,

¹ Studien über die experimentelle Diurese. Hygiea 1922. S. 641.

aber es kann andererseits der Beachtung nicht entgehen, dass ein gewisser Unterschied in seiner Wirkung vorhanden ist, je nach der Form, in der es zugeführt wird. Die Versuche der eben angeführten Verff. ergaben eine höchstens sehr unbedeutende Wirkung von Na in Form von NaCl auf die Reizbarkeit des Nervensystems, während in vielen von meinen Versuchen, wo es sich um Na in Form von Na_2CO_3 handelt, eine ausserordentlich kräftige Wirkung auf dieselbe zu konstatieren ist.

Es ist in der Tat nicht unmöglich, dass nicht nur die Eigenschaft der Soda als eines Na-Salzes, sondern auch ihr Charakter als Alkali möglicherweise z. T. Ursache der spasmogenen Wirkung ist, die in meinen oben geschilderten Versuchen zum Ausdruck kommt. Im Gegenteil: es wird dieser Gedanke durch Beobachtungen gestützt, die in letzter Zeit von anderer Seite gemacht worden sind.

Es wurde kürzlich von der Heidelbergerschule eine Theorie ausgesprochen, die in der Spasmophilie einen Ausdruck für eine Stoffwechselstörung »in alkalotischem Sinne« sehen will. FREUDENBERG und GYÖRGY¹ haben nämlich den Harn bei Spasmophilie, resp. Rhachitis ohne Spasmophilie im Hinblick auf die H-Ionenkonzentration und die Phosphat- und NH_3 -Ausscheidung untersucht und dabei gefunden, dass man bei der Spasmophilie regelmässig eine verringerte H-Ionenkonzentration, verringerte Ausscheidung von (sauren) Phosphaten und Ammoniak nachweisen kann, während Rhachitis ohne Spasmophilie durch eine stark vermehrte H-Ionenkonzentration, ausserdem durch eine vermehrte Ausscheidung von (sauren) Phosphaten und Ammoniak gekennzeichnet ist. Die Ammoniakausscheidung steht ja in Abhängigkeit von innerhalb des Organismus gebildeten Säuren, welche Ammoniak zu ihrer Neutralisierung erfordern und demnach ist eine vermehrte NH_3 -Ausscheidung im Harn ein Ausdruck für eine vermehrte Säurebildung in dem intermediären Stoffwechsel. In der gleichen Weise spiegelt die Menge der im Harn ausgeschiedenen sauren Phosphate ihre

¹ FREUDENBERG und GYÖRGY: Münch. Med. Wochenschr. Nr. 12. 1922 S. 422.

Stellung in dem Puffersystem = $\frac{\text{saure (prim.) Phosphate}}{\text{alkal. (sek.) Phosphate}}$ wieder,
welches neben dem System $\frac{\text{CO}_2}{\text{Bikarbonat}}$ die potentielle Reaktion
des Blutes bedingt.

FREUDENBERG und GYÖRGY meinen nun, dass ihre Harnuntersuchungen bei Spasmophilie, resp. bei Rachitis ohne Spasmophilie zeigen, dass bei Spasmophilie der Stoffwechsel des Organismus durch eine verringerte Säurebildung, »eine Stoffwechselumstimmung in alkalotischem Sinne«, charakterisiert ist, was nach den genannten Verff. mit einer Steigerung des Stoffwechsels gleichbedeutend ist, während bei Rhachitis ohne Spasmophilie die Säurebildung im Körper vermehrt ist, also »eine Stoffwechselumstimmung in azidotischem Sinne«, eine Verlangsamung des Stoffwechsels vorliegt.

Ebenso intressant und originell wie diese Theorie ist, ebenso bestechend haben ihre Urheber es verstanden sie darzustellen, indem sie auf eine Menge Umstände und früher bekannte Verhältnisse hinwiesen, welche sich ungesucht in ihren Ramen einpassen lassen.

So ist es ein seit langem bekanntes Faktum, dass Hunger eine günstige Einwirkung auf die spasmophilen Symptome hat. Hunger geht wie bekannt mit Acidose einher.

Die Kuhmilch ruft nach FREUDENBERG und GYÖRGY die spasmophilen Symptome durch ihren Phosphatreichtum hervor, der die Phosphatretention des Organismus vermehrt, d. h. alkalotisch wirkt. Sie hat die gleiche Wirkung wie sek. Kaliumphosphat, welches nach JEPFSON¹ in hohem Grade spasmogen wirkt, indem es die Phosphatstockung des Organismus vermehrt. Nach FREUDENBERG und GYÖRGY würde der Mechanismus in dieser Wirkung darin zu suchen sein, dass die sek. Phosphate des Blutes den Kalk zu unlöslichem Kalziumphosphat binden und also die Menge freier Ca-Ionen im Blut herabsetzen, während die freien K-Ionen an Menge zunehmen. Umgekehrt wird angenommen, dass der günstige Einfluss der

¹ JEPFSON, Untersuchungen über die Bedeutung der Alkaliphosphate für die Spasmophilie. Zeitschr. f. Kinderheilk. Bd. 28.

Frauenmilch bei der Spasmophilie von ihrem geringen Phosphatgehalt herrühre.

Es ist eine seit langer Zeit gemachte Erfahrung, dass die Spasmophiliefälle während der Spätwinter- und Frühlingsmonate besonders gehäuft auftreten. MORO¹ hat gezeigt, dass es während dieser Zeit zu einer erhöhten Aktivität der innersekretorisch wirksamen Organe, zu einer »hormonalen Frühjahrskrise« kommt. Und nach Versuchen, die von einem Schüler MORO's, VOLLMER², ausgeführt wurden, wirkt die Zufuhr von Inkreten der Nebenniere, Hypophyse, Thymus, Thyreoidea und des Ovariums umstimmend auf den intermediären Stoffwechsel des Organismus in alkalotischer Richtung; nur Parathyreoidin(!) wirkt azidotisch. Die im Frühjahr einsetzende »hormonale Krise« würde also, indem sie eine beschleunigte alkalotische Stoffwechselstörung hervorruft, die Ursache der zahlreichen Fälle von Spasmophilie während dieser Jahreszeit sein.

Fieber, welches in hohem Grade auslösend auf die spasmophilen Symptome wirkt, würde diese Wirkung durch die Alkalose besitzen, die demselben folgt.

Die von GRANT und GOLDMAN³ entdeckte Tetanie, welche bei lange fortgesetzter forcierter Atmung entsteht, beruht auf einer Herabsetzung der CO₂-Spannung im Blute mit Alkalose (Ausscheidung von alkalischem Harn und Herabsetzung der NH₃-Ausscheidung), und FREUDENBERG und GYÖRGY, welche durch Selbstversuche das Vorkommen dieser Tetanieform bekräftigen konnten, zeigen, dass die gesteigerte Atmung (bei sonstiger Ruhe) den aktiven Blutkalk verringern muss.

Die Tetanie, welche nach dicht auf einander folgenden Magenspülungen beobachtet wurde, wird durch den Verlust an Salzsäure erklärt, der dabei eintritt und der eine Verringerung

¹ Über den Frühlingsgipfel der Tetanie. Münch. Med. Wochenschr. Nr. 45. 1919. S. 1281.

² Der Einfluss der Hormone auf den intermediären Stoffwechsel. Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 99 (1922). S. 133.

³ Am. Journ. of Physiol. 1920. 52. (cit. nach FREUDENBERG und GYÖRGY).

der Ca-Ionenkonzentration (Vermehrung der Blutalkalien) zur Folge hat.

Sonne, Quarzlampe, Bewegung und frische Luft, Vitamine (Leberthran) wirken durch ihre Steigerung des Stoffwechsels heilend auf die Rhachitis, indem sie dem bei dieser Krankheit verlangsamten, azidotischen Stoffwechsel entgegenwirken.

Mit dieser Theorie stimmt auch der günstige Ausfall der Versuche zur Behandlung der Spasmophilie mit Salzsäuremilch wohl überein, die SCHEER¹ vorgenommen hat. Er ging dabei davon aus, dass die günstige Wirkung von Chlorkalzium bei der Spasmophilie auf einer Dissociation dieses Salzes in Ca-Ionen und Cl-Ionen beruhen sollte, von denen die ersteren direkt dazu beitragen würden die Ca-Menge des Organismus zu vermehren, während die letzteren, welche rasch durch den Harn ausgeschieden werden, indirekt zu einer relativen Vermehrung der Ca-Menge beitragen, indem sie K und Na mit sich reissen.

Ich bin, ohne von SCHEER's Versuchen Kenntnis zu haben, auf einem anderen Wege dazu gekommen die Wirkung von Salzsäure bei der Spasmophilie zu prüfen. Ich habe im Vorhergehenden (S. 24) die unerwartet grosse Anzahl Fälle von Achylie beschrieben, die unter den spasmophilen Kindern vorkam, welche zu untersuchen ich Gelegenheit hatte; keiner von ihnen ausser einem einzigen hatte freie HCl in seinem Magensaft, und dieses Kind reagierte nicht auf die Zufuhr von Soda mit einer Vermehrung der elektrischen Reizbarkeit. Später lernte ich die Alkalosetheorie von FREUDENBERG und GYÖRGY und die gute Wirkung kennen, welche diese Verff. bei der Behandlung der Spasmophilie mit Salmiak erzielt hatten², eine Behandlung, welche direkt aus dieser Theorie deduziert wurde. F. und G. fanden nämlich bei 15 Fällen von Tetanie, dass die spasmophilen Manifestationen bei Zufuhr von Salmiak in einer Dosis bis zu 5 g täglich im Laufe von 1—2 Tagen verschwanden. Diese Wirkung erklären sie in der Weise, dass NH_4Cl innerhalb des

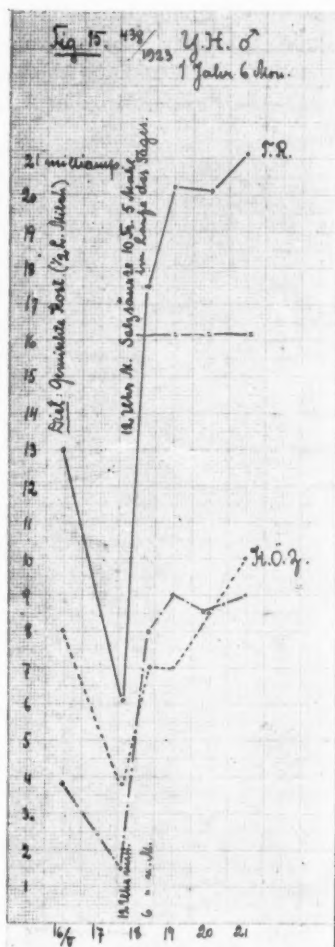
¹ »Die Beeinflussung der Spasmophilie durch Salzsäuremilch.« KURT SCHEER. Jahrb. f. Khk. 1922. Bd. 97. S. 130.

² FREUDENBERG und GYÖRGY, l. c.

Organismus in H_3N und HCl gespalten wird¹, wobei die HCl dazu beitragen würde den alkalischen Stoffwechsel vorübergehend in azidotischer Richtung zu beeinflussen.

Ich habe keine Gelegenheit gehabt mehr als 5 Versuche mit Salzsäure-Medikation bei Spasmophilie auszuführen, glaube aber aus denselben den Schluss ziehen zu können, dass eine Wirkung in der Richtung gegen eine Abnahme der spasmophilen Symptome der Salzsäure nicht aberkannt werden kann. Bei zweien der Fälle trat eine deutliche Wirkung ein (der eine ist in Abb. 15 wiedergegeben), in einem Falle konnte der Versuch wegen einer dazwischengekommenen Infektion nicht durchgeführt werden und in zwei Fällen konnte keine sichere Wirkung beobachtet werden. Der eine von diesen war indessen auch anderen Behandlungsmethoden (Ca, milchfreie Kost) gegenüber ausserordentlich refraktär.

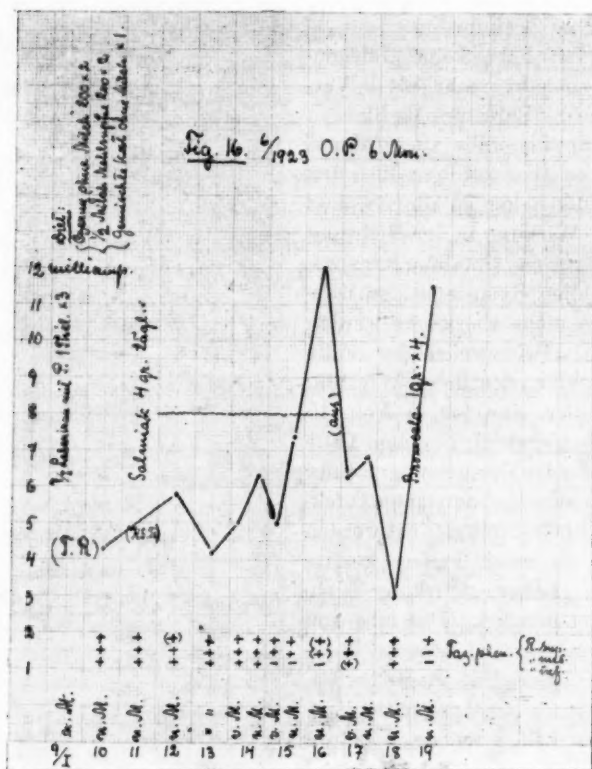
Die von FREUDENBERG und GYÖRGY empfohlene Salmiakbehandlung wurde von uns am Krankenhause nachgeprüft, und wir haben wirklich allzu oft einen greifbaren Effekt derselben gefunden, als dass ein



¹ HALDANE, Journ. of Physiology. 1921. Bd. 53 (cit. n. FREUDENBERG und GYÖRGY).

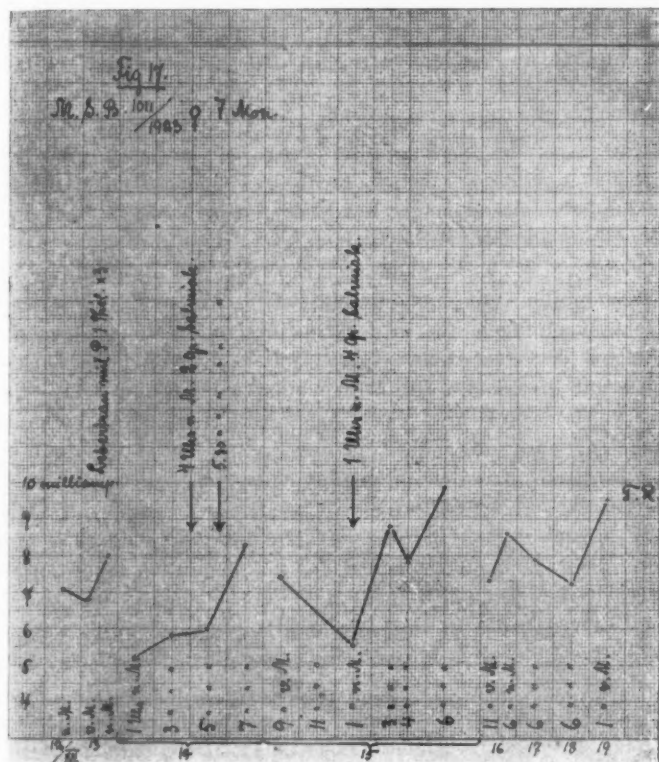
Ursachszusammenhang dabei geleugnet werden könnte. Ich teile ein paar Kurven von zwei solchen mit Salmiak behandelten Fällen mit (Abb. 16 und 17).

Als Stütze für die Alkalosetheorie können schliesslich



auch Untersuchungen angeführt werden, die von einer Anzahl Verff. über die Einwirkung von Bicarbonat auf Kinder mit Spasmophilie ausgeführt wurden, Untersuchungen, welche mit meinen eigenen Beobachtungen über die Einwirkung von Soda auf Kinder mit Spasmophilie wohl übereinstimmen und die

erst in letzter Zeit zu meiner Kenntnis gelangt sind. So berichten HOWLAND und MARIOTT¹, dass sie bei Zufuhr von Bikarbonat in grossen Dosen wegen Azidose das Auftreten von Tetaniesymptomen beobachtet haben. GRULEE² berichtet



über einen Fall von Säuglingspyurie, der von ihm mit Bikarbonat behandelt wurde und wo dem Anscheine nach auf Grund des Bikarbonats spasmophile Symptome auftraten, welche beim

¹ HOWLAND und MARIOTT, Quart. Journ. Med. 1917. Bd. 11. S. 289.

² GRULEE, The Med. Clin. of North Amer. 1919. Bd. 3. S. 93 (cit. n. GRÄVINGHOFF S. u.).

Aussetzen der Bikarbonatmedikation wieder verschwanden. Ebenso teilt auch GRÄVINGHOFF¹ in einem Artikel über Bikarbonatbehandlung bei Säuglingspyurien (140 Fälle) eine Anzahl von Tetaniefällen bei diesen Kindern — auch ohne Vorhandensein von Fieber — mit, ohne jedoch sicher zu sein, dass die Bikarbonatzufuhr mit dem Auftreten der spasmophilen Symptome in ursächlichen Zusammenhang gestellt werden könnte.

Ich habe oben erwähnt, dass LUST² erklärt hat, er zweifle daran, dass die Spasmophilie eine Krankheit mit einer »einheitlichen Ätiologie« sei, d. h. dass sich eine gewisse Unregelmässigkeit geltend macht hinsichtlich dessen, was in dem einen oder dem anderen Falle die manifesten Krankheitsäusserungen hervorgerufen haben könnte. Er fand bei Behandlung von Spasmophilen mit molkefreier Milch, resp. mit ungesalzenen Mehlabkochungen nur in der Hälfte seiner Fälle ein promptes Steigen der elektrischen Werte, während die gleiche Behandlung auf die andere Hälfte der Fälle ohne Einfluss war. Und er weist darauf hin, dass man alle Veranlassung hat anzunehmen, dass nur ein Teil der Spasmophiliefälle durch Ernährung mit Kumilch (Kuhmilchmolke) in zu grossen Mengen verursacht wird, während es eine grosse Anzahl von Fällen mit spasmophiler Diathese gibt, denen »die Kuhmilch nicht nur nichts schadet, sondern die sich sogar bei einer solchen Diät besser als bei reiner Mehldiät befinden«. Ich möchte zur Kasuistik der in ätiologischer Hinsicht »atypischen« Spasmophilie mit ein paar von mir beobachteten Fällen beitragen.

In dem einen Falle handelt es sich um ein 7 Monate altes Mädchen, welches mit einer voll ausgesprochenen Spasmophilie am 25./I. 1922 ins Kinderkrankenhaus zu Göttingen eingeliefert wurde. Das Kind unterschied sich hinsichtlich seiner Ernährungsanamnese von den gewöhnlichen Spasmophiliefällen dadurch, dass es — ein Flaschenkind — seit der Geburt niemals Milch(!) bekommen hatte, sondern mit einer Mehlsuppe aufgezogen worden war, die mit einer »Tasse« Hafermehl auf 1 Liter Wasser + 2 gehäufte Esslöffel Zucker bereitet wurde. Von dieser Suppe hatte

¹ GRÄVINGHOFF, Monatschr. f. Kinderh. Bd. 25. S. 231.

² l. c.

das Kind in letzter Zeit ung. $1\frac{1}{2}$ Liter täglich erhalten. Es erkrankte am 17./I. an einer »Erkältung« und bekam in der folgenden Nacht 3 Krampfanfälle, während welcher es bewusstlos und vollkommen »steif« im Körper war, blaue Gesichtsfarbe, Atemstillstand und starrenden Blick hatte. Tags darauf wiederum drei Anfälle. Bei der Untersuchung am 23./I. zeigte es Cranio-*tabes*, Rosenkranz und Epiphysenaufreibungen in bedeutendem Grade, Laryngospasmus(?), pos. Peroneusphen. auf beiden Seiten und eine deutliche Herabsetzung der elektrischen Werte (AÖZ. = 2 m. a., KÖZ. = 5 m. a.). Trotz ausserordentlich milchарmer Kost ($\frac{1}{5}$ CZERNY) und 4 g Bromkalzium täglich waren die elektrischen Werte am 28./I. niedriger als bei der Aufnahme (AÖZ = 1 m. a. und KÖZ = 2,6 m. a.). Noch am 30./I. war das Peroneusphen. auf beiden Seiten pos., ebenso auch eine Woche später (am 6./II.), während sich die elektrische Reizbarkeit am 4./II. bedeutend gebessert hatte (AÖZ = 3,6, KÖZ > 6 m. a.). Die Pat. hatte da 6 Tage lang teilweise gemischte Kost erhalten, die Mehlsuppe und Brei enthielt, welche mit Milch gekocht wurden.

In dem zweiten Falle handelt es sich um einen 4 Monate alten (obs!) Knaben, der zu rechter Zeit geboren war; Geburtsgewicht 3,350 g. Er hatte einen Monat lang die Brust bekommen, war aber dann ausschliesslich mit Hafersuppe ohne Milch (!) ernährt worden. War früher nicht krank gewesen und seine Entwicklung verlief in zufriedenstellender Weise. Am 8./VI. 1922 erkrankte er mit einem Krampfanfall, der 10 Minuten lang dauerte. Am 12./VI. neuerlich ein Anfall von Krampf. Pat. wurde steif, blau, die Atmung ungleichmässig; Bewusstlosigkeit. Auf Grundlage dieses tonischen Krampfes, der nahezu ununterbrochen $2\frac{1}{4}$ Stunden lang anhielt, hatte Pat. nicht weniger als 8 klonische Krampfanfälle mit Zuckungen und Schaum vor dem Munde. Er kam während dieses Kramp fzustandes ins Krankenhaus. Als der Krampf auf $\frac{1}{4}$ g Chloral in wiederholter Dosis aufhörte, zeigte der Pat. eine ausserordentlich stark erhöhte mechanische Reizbarkeit des Nervensystems. Kräftige Zuckungen entstanden in den entsprechenden Muskelgebieten nicht nur bei Perkussion auf die Nn. faciales und Peronei, sondern sogar bei Perkussion auf den Plexus brachialis hoch oben am Halse wurden starke Zuckungen des ganzen entsprechenden Armes erhalten. Bedeutende Rhachitis (ausgebreitete Cranio*tabes*, Rosenkranz, kleine Epiphysenaufreibungen). Die elektrische Untersuchung ergab ausserordentlich niedrige Werte (0,3, 0,5, 0,9, 1,2).¹ Der

¹ Die Ziffern gelten der Reihe nach für KSZ, ASZ, AÖZ und KÖZ.

Pat. wurde unmittelbar auf Hunger gestellt und bekam steigende Mengen einer milcharmen Kost ($\frac{1}{4}$ FEER) und Calcium lact. $1\text{ g} \times 4$, eine Dosis, welche an den beiden nächstfolgenden Tagen auf $1\text{ g} \times 5$, resp. $1\text{ g} \times 6$ erhöht wurde. Abgesehen von einer zufälligen Erhöhung der Werte am 13./VI. (2,1, 2,0, 5,0 5,0) blieb trotz dieser Behandlung die elektrische Reizbarkeit auf sehr niedrigen Werten stehen (am 19./VI. 0,8, 1,2, 1,6, 3,2) und am gleichen Tage (dem 19./VI.) bekam der Pat. einen neuerlichen Krampfanfall, obgleich an diesem Tage ausser 6 g Calcium lact. auch 3 g Calc. brom. verabreicht worden waren. Tags darauf hatte Pat. einen deutlichen Laryngospasmus; die elektrischen Werte etwas höher (TR = 8,1). Das Facialisphen. war nun verschwunden und das Peroneusphen. war schwächer als früher.

Am 21./VI. bekam Pat. um 12,15 Uhr nm. 0,6 g MgSO_4 intramuskulär. Elektrische Werte:

vor der Injektion (um 12 Uhr) 1,0, 1,4, 1,7, 4,0

nach der Injektion (um 7,30 Uhr nm.) 1,1, 1,6, 15, 16

Das Resultat blieb indessen nicht lange bestehen. Schon am 22./VI. waren die Werte bedeutend gesunken und am 24./VI. hatten sie fast dieselbe Lage erreicht als vor der MgSO_4 -Injektion und das Peroneusphen. war wieder stark pos. Zweimal wiederholten wir den Versuch mit der Injektion von jedesmal 0,6 g MgSO_4 und jedesmal wurde ein kurzdauernder, aber deutlich markierter Effekt bemerkt. (Der Pat. hatte die ganze Zeit über Calcium lact. und Calcium brom. erhalten.) Wir beschlossen nun dem Pat. eine Zulage von etwas Brustmilch zu geben, zunächst deshalb, weil es uns interessierte eine Angabe von af KLERCKER¹ zu prüfen, der zwei Fälle von Spasmophilie beschrieben hat, welche mit der gewöhnlichen Behandlung nicht zu normalen elektrischen Reizungswerten gebracht werden konnten, bevor ihnen Brustmilch zugeführt worden war. Da die dabei verabreichte Menge der Brustmilch sehr gering war (100—200 kbcm pro die), so glaubt af KLERCKER derselben eine positiv günstige Wirkung zuschreiben zu müssen, welche auf Vitaminen(?) in der Frauenmilch beruhe und wert sei näher studiert zu werden. Wie aus der folgenden Tabelle hervorgeht, konnten wir in diesem Falle keinen greifbaren Effekt der Brustmilchtherapie feststellen.

¹ KJ. O. af KLERCKER: Några iakttagelser rörande spasmodiliens patogenes. Vortrag beim 2. Nordischen Kongresse für Pädiatrik in Stockholm 1921.

Datum	Fac.-Phen.	Per.-Phen.	KS	AS	AÖ	KÖ	Behandlung
27. VI.	—	—	0,2	1,0	4,8	7,0	
28.	—	—					100 g Brustmilch
29.	—	—	0,2	0,9	4,5	7,0	175 g „ , kein Leberthran mehr
30.							„ „
1. VII.	—	—	0,6	1,2	12,0	12,0	210 g „
2.							350 g „
3.							200 g „
4.							330 g „
5.	—	—	0,8	1,0	3,2	4,8	230 g „
6.	—	—	2,0	2,6	10,0	11,0	200 g „
7.							130 g „
8.							100 g „ , kein Calcium lact. mehr
9.							130 g „
10.	—	++	0,6	0,9	1,8	1,9	„ „
11.							100 g „ , Leberthran, Calcium lact. wird wieder eingesetzt

Wie man sieht, tritt allerdings an den nächsten Tagen nach der Einführung der Brustmilch eine gewisse, nicht unbedeutende Steigerung der elektrischen Werte ein, aber an manchen Tagen sehen wir trotz der gleichen Behandlung recht launenhafte Senkungen derselben und es kommt sogar zum Auftreten eines pos. Peroneusphen. (nach Aussetzen des Calcium lact.), so dass die Brustmilch in diesem Falle offenbar keine ebensogrosse Rolle gespielt hat wie bei den KLERCKER'schen Fällen.

Dass die beiden hier von mir geschilderten Fälle eine interessante Sonderstellung gegenüber den Spasmophilien einnehmen, die man gewöhnlich trifft, dürfte offenbar sein. Ihre hauptsächlichste Ätiologie kann unmöglich Überfütterung mit Kuhmilchmolke sein, da keines der Kinder solche während seines vorhergehenden Lebens erhalten hatte. Bemerkenswert ist auch in Fall 2 das frühe Alter (4 Mon.), in dem die Spas-

mophilie ausbrach, schon gepaart mit Rhachitis und obgleich das Kind bei der Geburt nicht debil war. Beide Fälle, und besonders der letzte zeigen ja eine ausserordentlich grosse Resistenz gegenüber der Behandlung, sowohl mit milchарmer Kost wie mit Kalktherapie.

Ein weiterer Fall dürfte in diesem Zusammenhange der Erwähnung wert sein. Er war insofern interessant, als das Kind, ein Knabe, 3 Jahre 5 Monate alt war, als seine Spasmophilie sich zum ersten Mal manifestierte. Er war ein Jahr lang an der Brust ernährt worden, hatte zur Zeit der Erkrankung seit langem gemischte Kost erhalten und bekam, wie angegeben wurde, nicht mehr als ung. $\frac{1}{2}$ Liter Milch täglich, »da er Milch gar nicht gern hatte«. Die Entwicklung normal. Am 30./VI. 1923 bekam er einen Krampfanfall von spasmophilem Typus, der sich am 4./VII. wiederholte. Hatte früher niemals Krämpfe, und, soweit bekannt war, auch keine Rhachitis gehabt. Bei seiner Aufnahme ins Krankenhaus am 5./VII. zeigte er ein sehr starkes Facialis- und Peroneusphenomen sowie eine stark herabgesetzte elektrische Reizbarkeit (0,4, 0,5, 2,6, 3,5). Er wies nicht die geringsten Symptome von Rachitis an. Eine sorgfältige Untersuchung konnte nichts nachweisen, was darauf hingedeutet hätte, dass die Krämpfe nicht spasmophiler Natur waren.

Diese Fälle, nebst vielem Anderen in dem oben Angeführten, scheinen darauf hinzudeuten, dass es nicht hinreichend sein kann, wenn man die Ätiologie der *Spasmophilie* als eine Störung des Salzstoffwechsels erklären will, hervorgerufen durch verschiedene exogene Momente (Zufuhr von zu grossen Mengen von ungeeigneten Salzen in der Nahrung usw.). Diese Momente spielen sicherlich eine Rolle beim Hervorrufen der spasmophilen *Symptome*, aber der *gesunde* Organismus hat ganz bestimmt Mittel zu seiner Verfügung, um die Wirkungen dieser den Salzumsatz beeinflussenden Faktoren in sehr weitgehendem Masse neutralisieren zu können. Ganz anders verhält es sich offenbar mit dem in dieser Hinsicht *kranken* Organismus und wir sehen also, dass wir den Begriff »spasmophile Diathese« noch nicht entbehren können; wir benötigen ihn als Bezeichnung dafür, was wir von den innersten Ursachen der Krankheit nicht kennen.

Als Zusammenfassung dessen, was im Vorhergehenden gesagt wurde, möchte ich das Folgende hervorheben:

Es scheint unzweideutig zu sein, dass die Zufuhr von Soda in einer Dosis von 1,6—6 g tgl. bei einem Kinde mit spasmophiler Diathese in mehr oder weniger hohem Grade steigernd auf die Reizbarkeit des Nervensystems wirkt, so dass dadurch manifeste Spasmophilie Symptome hervorgerufen werden können.

Es ist sehr wahrscheinlich, dass diese Wirkung der Soda teilweise an das Na-Kation gebunden ist; sicherlich ist aber auch das Karbonation an dem spasmogenen Effekte mitschuldig. Möglicherweise könnte die Wirkung der Soda so erklärt werden, dass sie im Blute Ca zu unlöslichem CaCO_3 bindet und so den ionisierten Blutkalk reduziert, wozu noch kommt, dass dabei Na-Ionen frei werden.

Es erscheint nicht wahrscheinlich, dass die Bedeutung der Salze bei der Ätiologie der Spasmophilie sich weiter erstreckt als bis zur Rolle eines hervorrufenden Moments. Der innerste Kern der Krankheit, »die Diathese«, wird durch die Wirkungen, welche verschiedene Salze auf die spasmophilen Symptome ausüben, nicht erklärt.

Möglicherweise ist dieser Kern in der nach der Heidelbergschule auf innersekretorischem Wege hervorgerufenen »Stoffwechselumstimmung« zu suchen, welche den Organismus für die Wirkungen einer Anzahl von Salzen in spasmogener Richtung empfindlich macht. Wir würden dann berechtigt sein die Spasmophilie im Hinblick auf unsere ätiologischen Kenntnisse in gewissem Sinne mit einer anderen Stoffwechselkrankheit, nämlich dem Diabetes zu vergleichen. Bei beiden Krankheiten kennen wir die Krankheitssymptome genau; ebenso kennen wir eine Reihe von Stoffen, welche, dem Organismus von aussen zugeführt, diese Symptome hervorrufen können. Wir haben auch einen recht guten Einblick in den pathogenetischen Weg, auf welchem dieses Hervorrufen bei dem Kranken erfolgt. Dagegen ist unsere Kenntnis noch recht unvollständig hinsichtlich des Umstandes, worin wir die innerste Ursache dafür zu suchen haben, dass der Orga-

nismus nicht in hinreichendem Grade den Zucker bei Diabetes umsetzen, resp. seine Salzbilanz bei Spasmophilie regulieren kann. Was die erstgenannte Krankheit betrifft, so scheinen ja endokrine Störungen mit immer grösserer Wahrscheinlichkeit diese Ursache zu repräsentieren und es gibt, wie erwähnt, Gründe für die Annahme, dass hierin auch die Erklärung für die Spasmophilie zu suchen sei.

Über den Einfluss mechanischen und infektiösen Fiebers auf die Acidität des Mageninhalts bei Säuglingen.

Von

Prof. Dr. ARVO YLPPÖ, Helsingfors, Finland.

Die äussere Veranlassung zu dieser Arbeit gab folgende an und für sich nicht so seltene Beobachtung: An einem auffallend warmen Tage Anfang Mai 1920 wurden alle (12) Frühgeborene aus der Couveuse des Kaiserin Auguste Victoria-Hauses zum ersten Male ins Freie getragen. Sie blieben insgesamt ca. 2 Stunden teils im Schatten, teils in der prallen Sonne in ihren Körbchen. Sie bekamen alle Temperatursteigerungen. Bei den 3 kleinsten, alle unter 3 Monaten alt, betrugen die Temperaturen $39,6^{\circ}$, $40,2^{\circ}$, $40,5^{\circ}$. Auch bekamen sie später am Nachmittag häufige, dünne und spritzende Stühle und erbrachen auch etwas. Am folgenden Tage aber waren die Stühle wieder besser und die Körpertemperaturen normal. Es war klar, dass es sich um eine Überhitzung bei diesen Kindern handelte. — Es fragte sich nun: Wie sind die Magensymptome, die Durchfälle, zu erklären? Die naheliegendste Annahme war, dass sich der Chemismus im Magen und Darm unter dem Einfluss des Fiebers irgendwie verändert hatte. Hier kamen wir aber auf die alte Streitfrage, die vor allem vor 10—15 Jahren eifrig debattiert wurde, zurück: Sind die Sommerbrechdurchfälle, die sich in den heissen Sommern besonders häufen, auf durch bakterielle Verunreinigung verdorbene

Milch oder einfach auf Wärmestauung infolge der abnormen Hitze zurückzuführen?

Die Mehrzahl der Forscher schloss sich im grossen und ganzen der letzteren Ansicht an (RIETSCHEL, LIEFMANN und LINDEMANN, KLOSE u. a.), wenn sie auch neben der Hitze den Einfluss der bakteriellen und anderer Faktoren nicht in Abrede stellen wollten. RIETSCHEL hatte bei einigen Säuglingen, die im überwarmen Zimmer einer Überhitzung ausgesetzt wurden, auch tatsächlich neben Fieber Durchfälle auftreten sehen. In ähnlichen klinischen Versuchen kam aber KLEINSCHMIDT zu negativen Ergebnissen. Trotz mehrtägigen Aufenthalts (bis 7 Tage) im Wärmezimmer (28° — 32° C) traten bei seinen Versuchskindern keine Störungen der Magendarmfunktion auf, womit er natürlich nur klinisch wahrnehmbare Störungen, wie Durchfälle und dergleichen, meinen kann.

Diese negativen Ergebnisse müssen aber teilweise auf die Versuchsanordnung von KLEINSCHMIDT zurückgeführt werden. Die betreffenden Säuglinge reagierten in dem Wärmezimmer auch nur mit relativ geringen Temperaturerhöhungen (von $37,4^{\circ}$ — $38,1^{\circ}$), was anscheinend darauf beruht, dass ihre Kleidung nicht dick und warm genug war, um Wärmestauung und höheres Fieber zu erzeugen. Selbstverständlich müssen auch hier Individuelle Unterschiede und Verschiedenheit des Kindermaterials in Betracht gezogen werden, wie aus meinen untenstehenden Versuchen auch ersichtlich wird.

Auf meine oben gestellte Frage, ob ein akut auftretendes mechanisches oder infektiöses Fieber solche tatsächlichen Veränderungen im Magenchemismus beim Säugling hervorruft, bekam ich durch die Hitzeliteratur keinen auf experimentelle Untersuchungen gegründeten Aufschluss.¹ Diese Arbeit soll versuchen, diese Lücke auszufüllen.

¹ Nur von SALLE liegen an einem jungen Hunde (5—8 Wochen) vorgenommene diesbezügliche Experimente vor. Er setzte das Tier wiederholt 2 Tage lang im Wärmezimmer einer Temperatur von 26 — 36 C aus. Dabei traten Durchfälle auf und die Magenacidität sank so stark, dass die Kongorotreaktion in einigen Versuchen nur eben noch, bei anderen aber überhaupt nicht mehr nachweisbar war. Auch die Lakmusprobe war mal nur schwach positiv, mal negativ.

Für Feststellung einer eventuellen auftretenden Störung der Magensaftsekretion wurde die Bestimmung der Acidität des Mageninhalts vor und nach künstlich erzeugtem Fieber gewählt. Dies vor allem darum, weil wir in der Bestimmung der Wasserstoffionenkonzentration nach der Gaskettenmethode von MICHAELIS ein sehr zuverlässiges und genaues Verfahren besitzen, die wahre Reaktion oder Acidität des Mageninhalts festzustellen. Ausserdem sind wir durch die Arbeiten von ALLARIA, DAVIDSOHN, HESS, CHIEVITZ, DEMUTH u. a. über die Aciditätsverhältnisse im Säuglingsmagen bei verschiedenartiger Ernährung im gesunden und teilweise auch im kranken Zustande verhältnismässig gut unterrichtet. Ich konnte mir daher bei meiner Versuchsanordnung die Erfahrungen dieser Autoren zu Gute kommen lassen.

Zur *Hervorrufung des Fiebers* wurde ein *heisses Bad*, dessen Temperatur zwischen 41° und 42° schwankte, benutzt. Beim Hineinlegen des Kindes in die Wanne betrug die Temperatur des Wassers nur 37° , wurde aber dann durch Zugiessen von heissem Wasser auf $41-42^{\circ}$ gebracht. Die Kinder blieben 15–20 Minuten im Bade. Während dieser Zeit stieg die Körpertemperatur gewöhnlich auf $38,5-40^{\circ}$. Unmittelbar nach dem Bade wurden die Kinder in ein feuchtes, in 45° warmes Wasser getauchtes und ausgewrungenes Tuch eingewickelt, darüber eine Wolldecke, bei einigen bei denen dies nicht genügte noch ein Gummituch. So konnte die Körpertemperatur ungefähr in derselben Höhe ca $1\frac{1}{2}$ Stunde lang gehalten werden. Da die hauptsächlichste Säureproduktion im Magen des Säuglings 1– $1\frac{1}{2}$ Stunden nach der Einnahme der Mahlzeit stattfindet, war diese Massnahme notwendig. Denn die Temperatur, die in dem heissen Bade rasch gestiegen war, wäre sonst ohne Wickel ebenso schnell nach der Herausnahme herabgesunken. Als ich zunächst $1\frac{1}{2}$ Stunde nach Beginn des Bades bei Kindern ohne Wickel den Mageninhalt ausheberte, bekam ich bei einer Reihe von denselben ausserordentlich schwankende, nicht eindeutige Resultate.¹

¹ Bei diesen präliminären Versuchen hat mir Dr. SEPPÄLÄ geholfen, wofür ich ihm hier einen besonderen Dank ausspreche.

Vorsichtshalber wurde während der ganzen Prozedur der Kopf der Kinder mit einem nassen Tuch oder einer Haube bedeckt, die ab und zu mit kaltem Wasser begossen wurde. Dieses Vorgehen hat sich bei etwas grösseren Kindern gut bewährt, die ich wegen Vulvovaginitis gonorrhoeica durch prolongierte heisse Bäder behandelt habe. Weder bei diesen noch bei den Säuglingen, welche hier in Frage kamen, habe ich Krämpfe oder sonstige unliebsame Zustände gesehen. Ein Teil der Kinder machte gewiss nachher einen erschöpften Eindruck, erholte sich aber wieder in ein paar Stunden. Obwohl bei 2 Kindern die Versuchsperiode 6 Wochen dauerte, in welcher Zeit sie insgesamt 20 resp. 25 mal das heisse Bad bekamen, konnte man keine nennenswerte Störung im Allgemeinbefinden oder in der Gewichtszunahme feststellen. Bei 2 Kindern waren die Stühle am Nachmittage nach dem Bad, das um 12 Uhr mittags vorgenommen wurde, immer etwas zahlreicher und dünner als sonst. Auch nennenswertes Erbrechen konnte ich nicht beobachten.

Für diese ersten Versuche wurde die Acidität des Mageninhalts im ganzen bei 25 Kindern im Alter von 2—10 Monaten untersucht. Alle bekamen die gleiche Nahrung und zwar $\frac{2}{3}$ Milch, $\frac{1}{3}$ Hafersleim mit 5% gewöhnlichem Zucker in variierenden Mengen, von 100—200 g pro Mahlzeit.

Die Wahl der Nahrung ist bei Versuchen dieser Art sehr wichtig. Man musste eine Nahrung wählen, die man ohne Gefahr auch jungen, 2—3 Monate alten Säuglingen geben kann, die aber gleichzeitig eine stärkere Magensaftsekretion anregt. Nur wenn die Acidität des Mageninhalts bei der Nahrung während des Versuches verhältnismässig stark sauer reagierte, konnte ich erwarten oder mir versprechen, dass die auf ein heisses Bad oder auf das Fieber eventuell eintretende Herabsetzung der Säureproduktion auch deutlich nachzuweisen wäre.

Bei Frauenmilchnahrung ist die Acidität des Mageninhalts im Allgemeinen verhältnismässig gering; sie kam also nicht in Frage; bei Kuhmilchmischungen steigt die Salzsäureproduktion und auch die Acidität mit der Milchkonzentration

(DEMUTH, BREZIK u. a.), und so schien mir die $\frac{2}{3}$ Milch als die geeignetste Nahrung.

Nachdem die Kinder auf die neue Nahrung umgesetzt waren, untersuchte ich zuerst täglich einmal, $1\frac{1}{2}$ Stunden nach der Mittagsmahlzeit, die Magenacidität. Es wurde besonders darauf Wert gelegt, möglichst viel Mageninhalt zu erhalten, da bekanntlich bei kleinen Mengen leicht abnorme Werte gefunden werden können (siehe Genaueres bei TOBLER und HESS). Der Mageninhalt — die Menge variierte zwischen 30—80 ccm — wurde filtriert, in 3 Elektroden gefüllt. Die Bestimmung der Wasserstoffionenkonzentration gleich ausgeführt. Die angegebenen p_H sind demnach Mittelwerte von je 3 Bestimmungen.

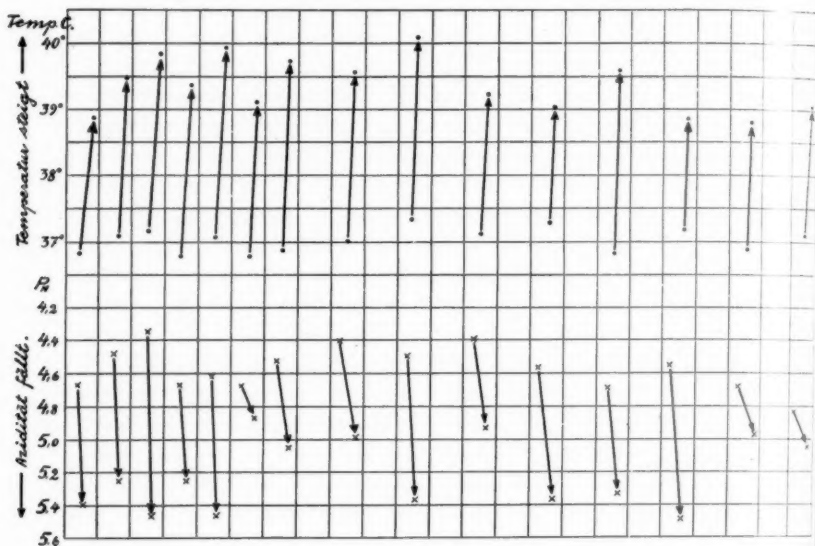
Es zeigte sich aber hierbei, dass von den 25 Kindern nur 7 einigermaßen konstant so saure Aciditätswerte (p_H 3,0—5,0) aufwiesen, dass man eine nachweisbare Herabsetzung der Acidität infolge der Temperatursteigerung erwarten konnte. *Bei diesen 7 Kindern wurde dann auf künstlichem Wege durch heiße Bäder Fieber erzeugt.* Das Ergebnis war folgendes:

In 3 Fällen war nach dem Bade und der Packung die Magenacidität bedeutend geringer als nach der vorletzten Mahlzeit, wie aus den beigefügten Kurven 1—3 ersichtlich ist. Nur ab und zu oder ausnahmsweise vermisste man bei diesen Kindern nach dem Bade eine deutliche Herabsetzung der Acidität. Dies kann aber wohl darauf beruhen, dass man dann nur relativ geringe Mengen hatte aushebern können, wobei man bekanntlich leicht ein falsches Bild der richtigen Acidität des Gesamtmageninhaltes erhält.

Ich gebe hier kurz einige klinische Daten, nur von den Kindern, die in positivem Sinne reagierten. Auf die Wiedergabe des umfangreichen Zahlenmaterials, das bei den Aciditäts- und Temperaturbestimmungen gewonnen wurde, muss ich hier verzichten und auf die diesbezüglichen Kurven hinweisen, die nach den gewonnenen Zahlen konstruiert sind.

Fall 1: Ester P., ausgetragen, Geburtsgewicht 3,400 g, $3\frac{1}{2}$ Monate, 6,390 g, gesund. Nachdem in Vorversuchen festgestellt

wurde, dass die Acidität ziemlich hoch war, pH 4,3—5,0, wurde mit den heissen Bädern begonnen. Es reagierte jedesmal mit einem Fieber von $39-40,1^{\circ}$ und war nach dem Bade und dem darauffolgenden Wickel ziemlich munter. Am Nachmittag 4—5 dünne Stühle. Die Acidität ging in der Regel von pH 4,3—4,8 vor dem Bade auf pH 5,2—5,6 herab. Die grösste Senkung in der Acidität trat nach dem 3. Bade auf. Die Temperatur stieg



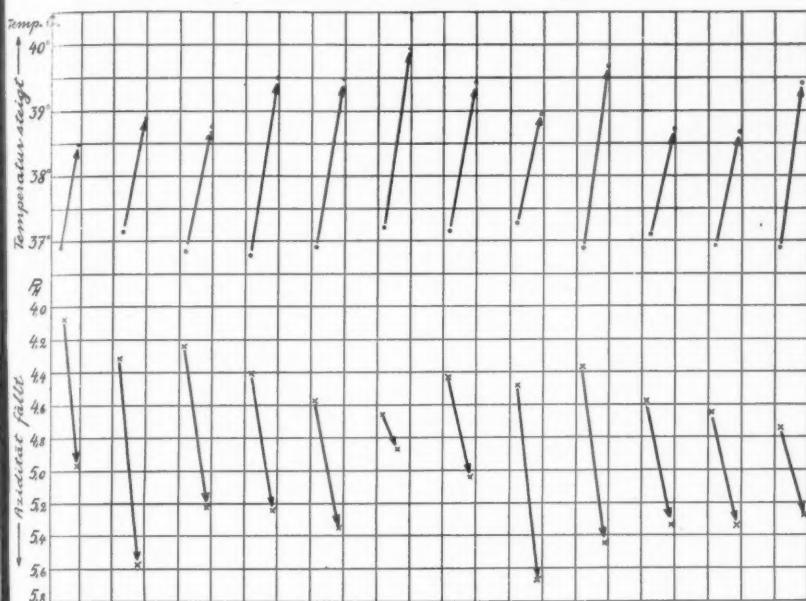
Heisses Bad, zuerst alle Tage, später alle 2 Tage.

Fall 1. Kind Ester P. Kurve 1.

hierbei bis $39,9$ und die Acidität sank gleichzeitig von pH 4,30 auf pH 5,46. Siehe genauer die Kurve 1.

Fall 2: A. R., Geburtsgewicht 2,600 g, von Anfang an künstlich ernährt, schlechtes Gedeihen, blass, Craniotabes, Stühle anfänglich dünn zuletzt etwas hart. 7 Monate alt, 5,500 g. Die Acidität bei $\frac{2}{3}$ Milch in Vorversuchen pH 4,1—4,7, Temperatur nach Bad und Wickel $38,7-39,9^{\circ}$. Die Acidität nach dem Bade pH 5,1—5,7. War nach dem Versuch sichtlich erschöpft, erholte sich aber bald. Stühle nach dem Bade etwas dünner, nur 1—2 mal am Nachmittag, ab und zu etwas Erbrechen. Bekam ins-

gesamt 25 heisse Bäder, zunächst alle Tage, später alle 2 Tage. Nahm während der 6 Wochen lang dauernden Versuchszeit 500 g zu! *Kurve 2* enthält nur den Anfangsteil der Versuchsperioden. Bei der Fortdauer der Versuche wurde die Acidität im Magen aber allmählich niedriger, p_H und 5,0, und der Einfluss des Fiebers kam daher auch nicht mehr so gut zur Geltung.



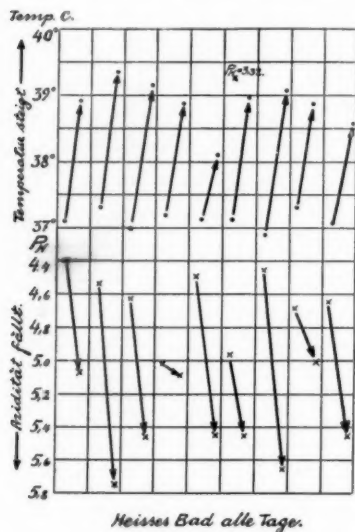
Heisses Bad alle 2 Tage.

Fall 2. Kind A. R. Kurve 2.

Fall 3: Karl A., Geburtsgewicht 2,900 g, leidliches Gedeihen, künstlich ernährt. Im ersten Monat Durchfall, später Stühle gut. $3\frac{1}{2}$ Monate, 4,710 g. Temperatursteigerungen nach dem Bade 38,1—39,4. Acidität bei $\frac{2}{3}$ Milch in der Vorversuchsperiode und später etwas schwankend, p_H 3,32—5,03. Bei dem ausserordentlich sauren Werte p_H 3,32 betrug die Menge des ausgeheberten Mageninhalts nur 35 ccm. Vielleicht stammte dieser Inhalt aus der Randzone des Magens, in welcher ja nach TOBLER, HESS u. a. die Reaktion bedeutend saurer ist als anderswo. Später am Nachmittag fand ich nur p_H 4,95.

Während des Fiebers sank die Acidität bis auf pH 5,00—6,02 ab. Das Kind war nach den Versuchen ziemlich schlaff, Stuhl die ganze Zeit unverändert gut, kein Erbrechen. *Kurve 3.*

Diese Fälle zeigen einwandfrei, dass mechanisch erzeugtes, plötzlich auftretendes und während der ganzen Magenverdauungszeit anhaltendes Fieber von 38°—40° eine deutliche Herabsetzung der Magenacidität beim Säugling zur Folge haben kann.



Fall 3. Kind Karl A. Kurve 3.

Umständen (relative Feuchtigkeit usw.) erst nach mehreren Stunden resp. Tagen zu erreichen ist (s. die Versuche von RIETSCHEL). Ich hätte also die vergleichenden Aciditätsbestimmungen nicht kurz vorher messen können, wie jetzt, indem ich den Mageninhalt immer 1 1/2 Stunden nach der letzten Mahlzeit vor dem heissen Bade untersuchte. In dieser kurzen Zwischenzeit konnten sich kaum irgendwelche störende Einflüsse (Infektionen u. dergl.) geltend machen, ausserdem hätte ein wiederholter Aufenthalt von mehreren Tagen den Kindern

Man könnte sich wundern, warum ich zum Hervorrufen des Fiebers eine so umständliche Methode, wie das heisse Bad und die Wickel es sind, angewandt habe, da wir in überhitzten Zimmern auch Temperatursteigerungen bei Säuglingen erzeugen können, wie dies RIETSCHEL, KLEFNSCHMIDT u. a. bereits gezeigt haben. Ich habe das heisse Bad aus folgenden Gründen gewählt: Erstens kann ich im heissen Bad die Körpertemperatur in 10—20 Minuten auf die erwünschte Höhe bringen, während dies im Wärmezimmer je nach

leicht doch mehr schaden können, als diese schnell vorübergehenden Temperatursteigerungen infolge des Bades.

Zweitens muss man bei Versuchen dieser Art besonders darauf achten, dass die Kinder nicht allzuviel schwitzen, wie dies leicht der Fall bei Anwendung von Wärmezimmern ist. Die Versuche von PAWLOW, GRUNZEW und SIMON haben ja gezeigt, dass beim erwachsenen Menschen und beim Tier schon durch energische Schwitzprozeduren eine Herabsetzung der Magensaftsekretion erzielt werden kann.

Nachdem ich nun gesehen hatte, dass also rein mechanisches Fieber die Magenacidität herabsetzt, *dehnte ich meine Versuche noch auf das Gebiet des infektiösen Fiebers aus.* Um wiederum so klare, reine und übersichtliche Verhältnisse wie möglich zu haben wählte ich *zur Erzeugung des infektiösen Fiebers die Methode der intrakutanen Impfung mit Kuhpockenlymphe.*

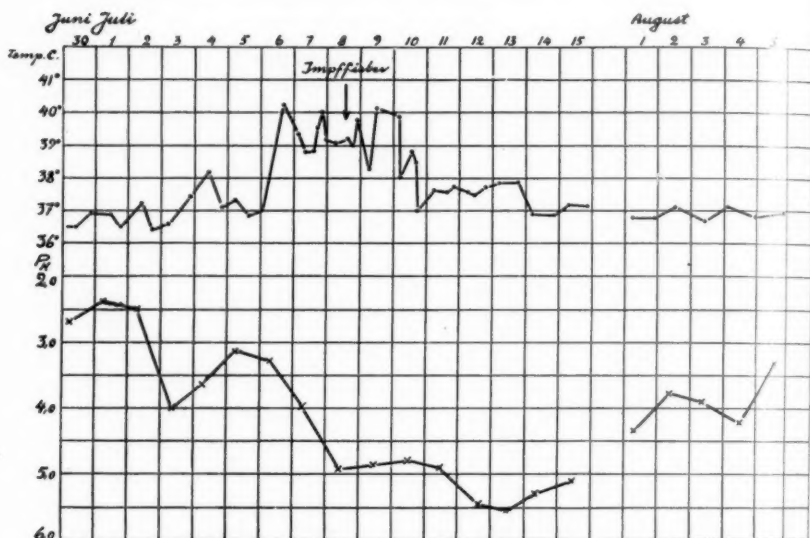
Auf diese Weise hatte ich noch die Möglichkeit das Auftreten des Fiebers im Voraus zu berechnen und hatte auch sonst mit einem Fieberzustande zu tun, der im Allgemeinen das Kind nicht schädigt, nur einige Tage dauert und so eine baldige Rückkehr zu normalen Verhältnissen erwarten liess.

Zur intrakutanen Impfung¹ wurde gewöhnliche Kuhpockenlymphe mit steriler physiologischer Kochsalzlösung im Verhältnis 1:10 verdünnt angewandt. Von dieser Lösung wurde an 2 Stellen am linken Oberschenkel je 0,1 ccm intrakutan eingeimpft. Die Fieberreaktion trat wie bei der gewöhnlichen Impfung am 7.—10. Tage auf und dauerte bei einzelnen Kindern 1—5 Tage. Die Nahrung bestand wieder aus $\frac{2}{3}$ Milch, wie vorher, nur bei einem Kinde, Clara Gr., Kurve 6, wurde daneben Frauenmilch gegeben. Im Ganzen wurden 8 Kinder geimpft, bei jedem die Acidität des Mageninhalts einmal täglich morgens früh 1 $\frac{1}{2}$ Stunden nach der ersten Mahlzeit untersucht. Dies während einer Zeit von ca. 3 Wochen, von welcher in der Regel mindestens 7 Tage auf die Zeit vor dem Impffieber fielen.

¹ Zuerst mit Erfolg von LEINER und KUNDRATI² anstatt der gewöhnlichen Impfung angewandt.

Das Ergebnis war folgendes:

Bei 3 Kindern trat eine deutliche Herabsetzung der Acidität während des Impffiebers, das bis auf 40° stieg, auf. Bei 2 Kindern überstieg das Impffieber $37,8^{\circ}$ resp. $37,9^{\circ}$ nicht und bei ihnen vermisste ich auch eine Veränderung der Magenacidität, welche sich die ganze Zeit um $\text{pH } 4,6-5,2$ herum bewegte.



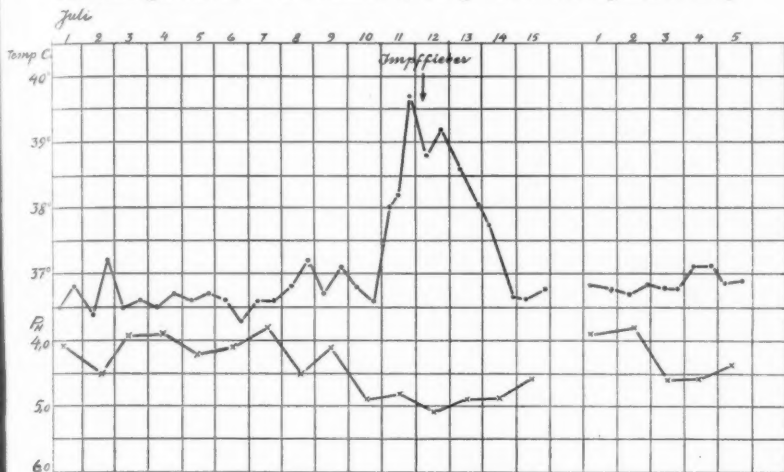
Fall 4. Kind Elisabeth E. Kurve 4.

Bei 3 weiteren Kindern trat eine fieberhafte Grippe 4 Tage nach der Impfung auf, das Impffieber vermischte sich mit dem Grippefieber und die Aciditätsverhältnisse gaben keine eindeutigen Resultate.

Ich gebe hiermit zuerst die Ergebnisse von den 3 Kindern mit positivem Resultat statt in Zahlen in Kurvenform wieder (Kurve 4, 5 und 6) und füge auch einen kurzen Auszug aus den betreffenden Krankengeschichten hinzu:

Fall 4: Elisabeth E.: Geburtsgewicht 2,800 g. 1 Jahr alt, 9,500 g, gesundes Ammenkind, während des Impffiebers, das 5 Tage anhielt und bis 40,2 stieg, Allgemeinbefinden kaum gestört; Stühle am 3. Fiebertage etwas dünn, 5 mal, sonst gut und nur 2 mal; Acidität geht während des Fiebers stark herab, vorher p_H ca 3,0, während des Fiebers niedrigste Acidität p_H 5,5. Siehe Kurve 4.

Fall 5: Karla G.: Geburtsgewicht 4,500 g, künstlich ernährt, schlecht gediehen, 5 1/2 Monate 5,500 g Gewicht; Impffieber stieg

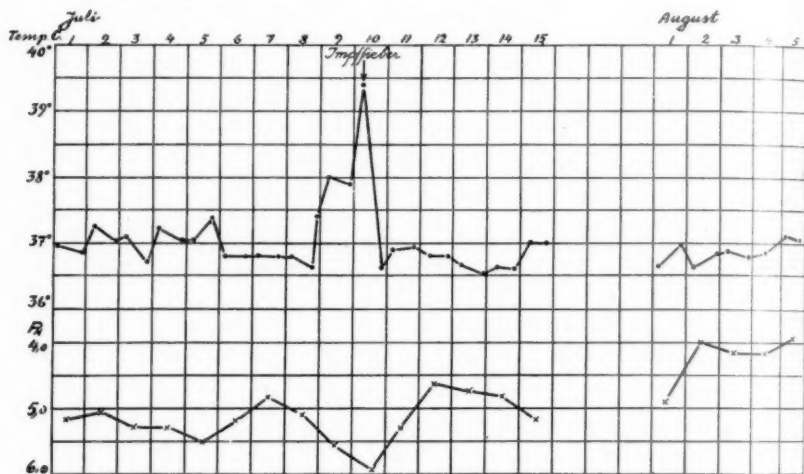


Fall 5. Kind Karla G. Kurve 5.

bis 39,7°, dauerte 4 Tage, während welcher die Acidität von p_H ca. 4,0 auf ca. 5,0 herab ging. Dass die Differenz oder die Herabsetzung nicht so augenfällig ist wie bei dem vorigen Kinde hängt ja teilweise damit zusammen, dass die anfängliche Acidität hier auch nicht so hoch war. Keine Störungen des Allgemeinbefindens, kein Durchfall. Siehe Kurve 5.

Fall 6: Clara G.: Frühgeburt, Geburtsgewicht 1,750 g, blass, mager, zart; 4 Monate alt, 2,520 g. 49 cm. Das Impffieber dauerte nur 2 Tage, stieg bis 39,4, während des Fiebers ging die Acidität von ungefähr p_H 5 auf p_H 6 zurück. Stühle während und nach dem Fieber zerfahren, ab und zu Erbrechen. Die erste Mahlzeit morgens, die nach 1 1/2 Stunden ausgehebert wurde, be-

stand aus $\frac{2}{3}$ Milch mit 5 % Zucker, daneben bekam das Kind am Nachmittag 300 g Frauenmilch. Der ausgeheberte Mageninhalt zeigte stets eine eigentümliche leicht milchige, körnige, schleimige Beschaffenheit und stets auch eine gelbliche Verfärbung. Hier lag möglicherweise eine Regurgitation von Duodenalinhalt im Magen vor, wodurch vielleicht auch die im Grossen und Ganzen niedrigen Aciditätswerte erklärt werden können. Siehe Kurve 6. Bei anderen Kindern habe ich Ähnliches nicht gefunden, was unter Umständen die Beweiskraft einzelner Versuche herabsetzen könnte.



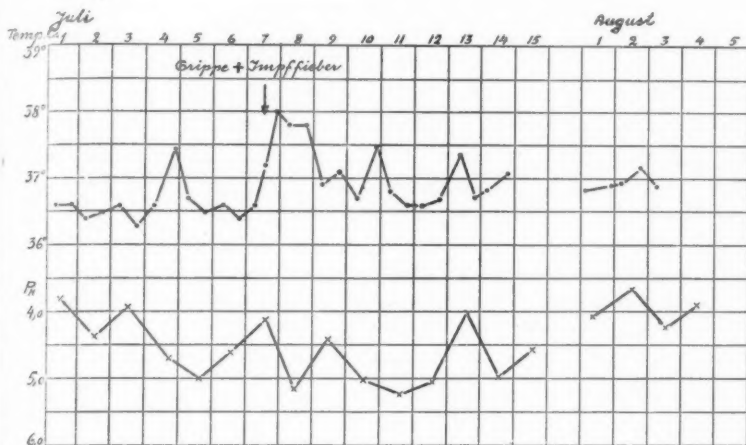
Fall 6. Kind Clara Gr. Kurve 6.

Bei den 3 weiteren Kindern, die 4 Tage nach der Impfung eine fieberhafte Grippe bekamen, wurde die klaren Verhältnisse verwischt. Hier traten Husten, Schnupfen und auch leichte Durchfälle auf und die Aciditätswerte waren sehr schwankend und nicht eindeutig. Ich gebe hier nur eine diesbezügliche Kurve (Nr. 7) nebst einigen klinischen Daten über das betreffende Kind wieder.

Fall 7. *Henriette* Pr.: Frühgeburt, Geburtsgewicht 1,610 g, zart, mager, blass; 5 Monate alt. 3,200 g. Stühle zunächst bei $\frac{2}{3}$ Milch gut, 4 Tage nach Impfung starker Schnupfen. Stühle

wurden etwas dünn, Temperatur 37,5, früher 36,5. Am 7. Tage Schwellung an der Impfstelle. Temperatur 38. Stühle dünner. Husten. Acidität schwankend, im Allgemeinen niedrige, herabgesetzte Werte. *Kurve 7.*

Diese letztere Gruppe von Kindern, die *ausser dem Fieber auch noch katarrhalische, auf sichere Infektionen zurückführbare Erscheinungen sowohl von Seiten des Respirations- wie auch des Darmtraktes aufwiesen, fielen schon ausserhalb unserer Fragestellung.*



Fall 7. Kind Henriette Pr. Kurve 7.

In der Literatur besitzen wir ja bereits zur Genüge Untersuchungen, die sich mit der Frage der Magensaftsekretion bei verschiedenartigen Magendarmerkrankungen und Ernährungsstörungen beschäftigt haben. Ich erwähne hier nur CHIEVITZ, welche »häufig nach akuten parenteralen Infekten, vor allem ein paar Wochen nach Beginn der Erkrankung eine Herabsetzung der Magenacidität« festgestellt hat, und DEMUTH, welcher im Allgemeinen »bei Infekten die Acidität bei jeder Milch (Frauenmilch und Kuhmilchmischungen) deutlich herabgesetzt« gefunden hat. Bei akuten Dyspepsien und bei der

Intoxication hat HAINISS dagegen eine Steigerung der Magenacidität festgestellt.

Bei den sogenannten chronischen Ernährungsstörungen sind die Verhältnisse anscheinend nicht mehr so eindeutig. DEMUTH hat hier die Acidität meistens, CHIEVITZ in der Hälfte der Fälle herabgesetzt gefunden, bisweilen sogar Achylie, ANDERSEN dagegen im allgemeinen normal. Dies ist auch kein Wunder, wenn man bedenkt, ein wie vager klinischer Begriff die chronische Ernährungsstörung eigentlich ist.

Wenn wir nun zu eigenen Befunden wieder zurückkehren, so können wir also auf Grund unserer Versuche behaupten, dass während der Magenverdauung eine *Erhöhung der Körpertemperatur bis 38—40, sei es auf infektiösem, sei es auf mechanischem Wege, bereits an und für sich im Stande ist, die Magenacidität herabzusetzen*, ohne dass wir hierbei an inflammatorische oder sonstige lokale Störungen in der Magenschleimhaut zu denken brauchen.

Können wir nun aus dieser Feststellung irgend welche theoretischen oder praktischen Schlüsse in bezug auf die Säuglingserkrankungen ziehen? Bedeutet eine Herabsetzung der Acidität an und für sich oder durch ihre Folgen eine Schädigung für den Säugling? Unzweifelhaft.

Dass wir beim Erwachsenen bei Hypochlorhydrie, geschweige denn bei Achylie, verschiedene allgemeine Ernährungs- und Verdauungsstörungen nebst vielerlei subjektiven Beschwerden auftreten sehen, ist genügend bekannt. Ähnliche Störungen können wir bei jüngeren Kindern, auch bei Säuglingen, bei chronischen Achylien und Hypochlorhydrien (CHIEVITZ) beobachten. Dass aber auch eine infolge akuten Fiebers hervorgerufene vorübergehende *Aciditätsverminderung im Magen für den Säugling verhängnisvoll werden kann*, liegt auf der Hand, denn wir wissen, dass der Magensaft, wenn er sauer genug ist, auf verschiedene Bakterien eine starke, schädigende Wirkung ausüben kann. Hierbei möge nur erwähnt werden, dass beispielsweise die Bakterien der *Typhus- und Dysenterigruppen*, die ja gerade im Sommer so gehäuft und stark pathogen auftreten, durch Magensaft, dessen Acidität bei pH ca. 5 liegt, in ihrem

Wachstum stark gehemmt und bei p_H ca. 4,0 bereits abgetötet werden (MICHAELIS, SCHEER, MARRIOTT und Mitarbeiter) können.

In meinen Versuchen wurde nun die Acidität während der Steigerung der Körpertemperatur zeitweise so weit herabgesetzt, dass wir für p_H so niedrige Werte wie 5,6—5,8 finden konnten; siehe die Kurven 1—7. Bei so niedriger Acidität besitzt der Magensaft keine nennenswerte bakterizide Wirkung mehr gegenüber den eben erwähnten Bakterien.

Sind nun in der Nähe oder in der Nahrung eines Kindes, das plötzlich aus irgendeiner Ursache hohes Fieber bekommt, pathogene Bakterien, so können diese leicht in den Darm des Kindes kommen, und hier ihre schädigenden Wirkungen ausüben.

Ich möchte denn auch die Entstehung der viel debattierten akuten *Hitze-* oder *Sommerbrechdurchfälle* zum Teil so erklären, dass durch das akute Fieber, welches sowohl mechanisch wie bakteriell hervorgerufen worden sein kann, und durch das starke Schwitzen, das bei diesen Kindern so häufig vorkommt, zunächst die Magenacidität herabgesetzt und dadurch pathogenen Bakterien der freie Weg in den Dünndarm geöffnet wird. Dass wir im Sommer in der heissen Zeit in erster Linie an »exogene« Infektionen und nicht an die MORO'sche »endogene« Dünndarminfektion denken müssen, schliesse ich daraus, dass zu der gleichen Zeit, in der die Säuglinge besonders oft an Sommerbrechdurchfällen erkranken, auch bei älteren Kindern und Erwachsenen sehr häufig, wie sonst in keiner anderen Jahreszeit, Durchfälle auftreten.

KISSKALT hat in überzeugender Weise nachgewiesen, wie auffallend parallel die Sterblichkeit an Magendarmkrankheiten im ersten und zweiten Lebensjahre geht, und er hat betont, dass hier in diesem Alter auch bei den Sommerdurchfällen eine gemeinsame, *infektiöse* Ätiologie die ausschlaggebende Rolle spielen dürfte. Dass aber die durch ein akutes Fieber herabgesetzte Acidität im Mageninhalt der endogenen Dünndarminfektion Vorschub leisten kann, ist ohne weiteres klar. Durch die Herabsetzung der Acidität im Mageninhalt wird die Reaktion im oberen Duodenum verändert; dies allein kann die Bak-

terieninvasion in den sonst beinahe sterilen oder wenigstens sehr bakterienarmen oberen Dünndarm begünstigen.

Ausserdem ist sehr wahrscheinlich, dass bei plötzlich auftretendem Fieber bei einem Teil der Kinder nicht allein die Salzsäuresekretion im Magen herabgesetzt wird, vielmehr müssen wir annehmen, dass auch die *Sekretion von anderen Verdauungssäften in gleicher Weise leidet*.¹ Dass eine mangelhafte Sekretion von Galle, Pankreas- und Darmsaft allerlei Störungen im Verlaufe der normalen Dünndarmverdauung und Resorption hervorrufen muss, ist klar. Ausser und neben abnormer Bakterieninvasion in die oberen Dünndarmabschnitte können hier auch allerlei pathologische Gärungsprodukte und Toxine auftreten, die eine Beschleunigung der Darmeristaltik hervorrufen.

So dürften sich uns nun auch die beim Säugling im Anschluss an die verschiedensten Infekte häufig auftretenden sogenannten *parenteral bedingten Durchfälle* erklären.

Dass nicht bei jeder mit akutem, hohem Fieber einsetzenden Erkrankung Störungen in der Magendarmfunktion vorkommen, ist leicht zu verstehen, wenn wir an unsere Versuche zurückdenken. Erstens gibt es Kinder, die so resistent sind, dass kein auch noch so hohes Fieber nachweisbare Störungen in der Magenacidität und wohl auch nicht in der sonstigen Magendarmfunktion hervorrufen kann. Zweitens haben wir gesehen, dass einige Kinder, die im Anschluss an das Fieber eine deutliche Herabsetzung der Magenacidität aufwiesen, doch nicht klinisch wahrnehmbare Magerdarmstörungen zeigten, auch nicht, obgleich das Fieber 4—5 Tage dauerte. (Z. B. Fall 3 und 5, auch 4.)

Andrerseits sahen wir aber während unserer Versuche eine Reihe von Kindern, die einen empfindlicheren und labileren Magendarmtraktus besaßen und schon nach der ganz kurz dauernden Überhitzung mit deutlicher Herabsetzung der Magenacidität und bald danach auftretenden dünnen Stühlen reagierten. (Fall 1, auch 2).

¹ Diesbezügliche Untersuchungen sind bereits von mir in Angriff genommen.

Es ist besonders diese Gruppe von Kindern, die im Anschluss an fieberhafte Erkrankungen verschiedenster Art, wie Meningitis, Pneumonie, Pyelocystitis usw., die für gewöhnlich nicht mit entzündlichen Erscheinungen von Seiten des Magen-darmtraktes einhergehen, leicht sogenannte parenteral bedingte sekundäre Durchfälle bekommen.

Für die *Therapie* geben unsere Versuche einen Fingerzeig. Vor einigen Jahren wandte man vor allem in Amerika viel durch *Bacillus bulgaricus* künstlich angesäuerte Milch (SHERMAN und LOHNES) an. Neurdings haben MARRIOTT und Mitarbeiter und zu allerletzt SCHAPS zur Behandlung der akuten und chronischen Ernährungsstörungen Milchsäure, DEMUTH Salzsäure empfohlen. Auch in der CZERNY'schen Klinik (Berliner Univ. Kinderklinik) sind in den letzten Jahren mit Milchsäure angesäuerte Nährgemische bei der Behandlung der akuten und chronischen Ernährungsstörungen in vielen Fällen mit gutem Erfolge angewandt worden. Nach allem Ausgeführten scheint es angebracht zu sein, ganz allgemein hochfiebernden Kindern bereits prophylaktisch, um die Herabsetzung der Magenacidität und die Appetitlosigkeit, die bei den etwas länger dauernden Fieberzuständen gleichzeitig auftreten können, zu bekämpfen, »saure Nahrung« zu geben, sei es dann einfach in Form von Buttermilch oder in Form von gewöhnlichen Milchmischungen, die mit Salzsäure (8 Tropfen acid. hydrochlor. dilut. auf je 100 ccm Vollmilch, DEMUTH) oder mit Milchsäure (1—3 ccm pro die, SCHAPS) angesäuert worden sind.

Zusammenfassung.

Mechanisches Fieber:

Durch heisses Bad und darauf folgende heisse Wickel erzeugtes Fieber (38,5—40°), welches während der wichtigsten Zeit der Magenverdauung (mindestens die ersten 1 1/2 Stunden) anhält, ruft bei einzelnen sonst magendarmgesunden Säuglingen eine deutliche Herabsetzung der Magenacidität hervor. Die Verschiebung der Acidität ist bei schwächlichen Kindern im all-

gemeinen grösser, individuelle Unterschiede scheinen aber auch eine grosse Rolle zu spielen.

Infektiöses Fieber:

Durch intrakutane Impfung mit Kuhpockenlymphe (Verdünnung 1:10) erzeugtes Fieber ruft ebenfalls bei einzelnen magen- darmgesunden Säuglingen eine deutliche Herabsetzung der Magenacidität hervor, welche während der ganzen Dauer des Fiebers anhalten kann. Kondition und Konstitution des Kindes spielen auch hier eine grosse Rolle.

Diese Herabsetzung der Acidität bei akutem Fieber begünstigt aller Wahrscheinlichkeit nach in hohem Masse das Auftreten der *Hitzedurchfälle* im hohen Sommer und der Darmsymptome bei den *parenteralen Infekten*.

Charlottenburg 5. Kaiserin Auguste Victoria-Haus.

Literatur:

- ALLARIA: Untersuchungen über Wasserstoffionenkonzentration im Säuglingsmagen. *Jahrbuch f. Kinderheilkunde* 67, 123, Erg. h. 1908.
- ANDERSEN: Die Magensekretion bei Kindern im ersten Lebensjahr. *Ugeskrift f. læger* 84, 878, 1922. Ref.: *Zentralblatt f. d. ges. Kinderheilkunde* 13, 452, 1922.
- BABKIN: Die äussere Sekretion der Verdauungsdrüse. Berlin: Springer 1914.
- BREZIK: Die Magensaftsekretion beim Säugling. *Bratislavské lékařské listy*. 2, 85, 1922, Tschechisch. Ref.: *Zentralblatt f. d. ges. Kinderheilkunde* 15, 137, 1923.
- CHIEVITZ: Die Salzsäuresekretion bei Säuglingen unter normalen und pathologischen Bedingungen. *Acta pædiatrica* 1, 416, 1922.
- DAVIDSOHN: Die Pepsinverdauung im Säuglingsmagen unter Berücksichtigung der Acidität. *Zeitschrift f. Kinderheilkunde* 4, 208, 1912.
- DEMUTH: Magenfunktionsprüfungen beim kranken Säugling. *Monatsschrift f. Kinderheilkunde* 24, 418, 1923, und *Zeitschr. f. Kinderheilk.* 35, 176, 1923.
- FISCHER: Internationale Beiträge zur Pathologie und Therapie der Ernährungsstörungen. Bd. 3, H. 1, 1911. Zit. nach Salle.
- GENERSICH: Der Einfluss der Wärme auf die Temperatur der Säuglinge. *Monatsschrift f. Kinderheilkunde* 9, 183, 1910.
- GRUNDZEW und SIMON: Zit. nach Salle.

- HAINISS: Die Wasserstoffionenkonzentration im Säuglingsmagen bei akuten Ernährungsstörungen. *Monatsschrift f. Kinderheilkunde* 21, 134, 1921.
- HESS: Die Azidität des Säuglingsmagens. *Zeitschrift f. Kinderheilkunde* 12, 409, 1915.
- KISSKALT: Zur Sterblichkeit der Kinder im ersten und zweiten Lebensjahr, insbesondere an Magendarmkrankheiten. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 45, 570, 1919.
- KLEINSCHMIDT: Der Einfluss der Hitze auf den Säuglingsorganismus. *Monatsschrift f. Kinderheilkunde* 9, 455, 1910.
- KLOSE: Über den Sommertod der Säuglinge. *Monatsschrift f. Kinderheilkunde* 9, 217, 1910.
- LEINER und KUNDRATITZ: Die intrakutane Impfmethode mit Kuhpockenlymphe beim Menschen. *Zeitschrift f. Kinderheilkunde* 30, 205, 1921.
- LIEFMANN und LINDEMANN: Der Einfluss der Hitze auf die Sterblichkeit der Säuglinge in Berlin. *Deutsche Vierteljahrsschrift f. öffentliche Gesundheitspflege* 43, 1911.
- MARRIOTT, DAVIDSOHN und HARSHMAN: Studies on the digestion in infancy. *Archives of pediatrics* 39, 361, 1922.
- MICHAELIS: Die Wasserstoffionenkonzentration. Berlin: Springer 1914.
- MORO: Bemerkungen zur Lehre von der Säuglingsernährung. II.: Die endogene Infektion des Dünndarms. *Jahrbuch f. Kinderheilkunde* 84, 1, 1916.
- PAWLOW: Die äussere Arbeit der Verdauungsdrüsen und ihr Mechanismus. Nagels Handbuch der Physiologie 2, 2. Hälfte, 1907.
- RIETSCHEL: Zur Ätiologie des Sommerbrechdurchfalls der Säuglinge. *Monatsschrift f. Kinderheilkunde* 9, 39, 1910.
- : Noch einmal Sommerhitze und Säuglingssterblichkeit. *Jahrbuch f. Kinderheilkunde* 78, 312, 1913.
- SALLE: Die Einwirkung hoher Aussenlufttemperaturen auf die sekretorische Tätigkeit des Magens. *Jahrbuch f. Kinderheilkunde* 74, 697, 1911.
- SCHAPS: Pathologie und Therapie der Ernährungsstörungen. *Jahrbuch f. Kinderheilkunde* 101, 315, 1923.
- SCHERER: Über die Acidität der Säuglingsfäces. *Zeitschrift f. Kinderheilkunde* 29, 253, 1921.
- SHERMAN und LOHNES: Lactic acid milk. *Journal of the American medical association* 75, 921, 1920.
- TOBLER: Zum Chemismus des Säuglingsmagens. *Zeitschrift f. Kinderheilkunde* 5, 85, 1912.
- VLPPÖ: Über die »Fieberbehandlung« der Vulvovaginitis gonorrhoeica bei kleinen Mädchen. *Therapeutische Monatshefte* 30, 582, 1916.

AUS DER MEDIZINISCHEN ABTEILUNG DES KINDERKRANKENHAUSES
ZU GOTENBURG. CHEFARZT: DR. MED. ARVID WALLGREN.

Ein Fall von Cutis striata.

Von

URBAN HJÄRNE.

Eine kurze Notiz über den folgenden Fall dürfte zur Bereicherung der dürftigen Kasuistik dieser eingenartigen Missbildung berechtigt sein.

Die Patientin ist ein 1 Jahr 11 Monate altes Mädchen (Journal Nr. 536/1922), welches auf der Medizinischen Abteilung des Kinderkrankenhauses zu Gotenburg in Behandlung stand, seit-



dem es 8 Monate alt war. Es ist das fünfte Kind von fünf Geschwistern, zu rechter Zeit geboren, Geburtsgewicht 3,200 g. Soll 1 1/2 Monate lang an der Brust, dann nach Vorschriften des Arztes mit Milchmodnungen ernährt worden sein, befand sich aber bei der Aufnahme in einem elenden Allgemeinzustand und litt an Zystopyelitis.

Die Eltern gesund, leugnen venerische Erkrankungen, Wa.-R. im Blute der Pat. neg. Die Mutter hat keine Fehlgeburt gehabt, die übrigen Geschwister leben und sind gesund; sie zeigen keine Zeichen von Lues oder eines ähnlichen Leidens wie desjenigen der Pat. auf. Während des Krankenhausaufenthaltes besserte sich ihr Zustand, doch zeigte sie physisch und psychisch eine bedeutende Zurückgebliebenheit.

Schon bei der Geburt merkten die Eltern, dass die Ohren des Kindes gross und abstehend waren und dass die Haut an den Seiten des Halses schlaff war und sich in grossen Falten aufheben liess. Im Alter von 1 Jahr 11 Monaten, wo die Photographien aufgenommen wurden, war das Aussehen der Haut am Halse und im Nacken immer noch frappierend. Hier bildete sie auf jeder Seite 2—3 in der Längsrichtung des Halses verlaufende, grosse, schlaffe, lockere Falten, welche ca. 2—3 cm hoch waren, je nach der Stellung des Kopfes. Bog man den Kopf der Pat. z. B. nach rechts, so wurden die Falten auf der rechten Seite geschlängelt und breit, bog man den Kopf nach hinten, so lag die Haut wie ein grosser, schlaffer Sack am Nacken. Ohne die geringste Schwierigkeit konnten gleichzeitig von beiden Seiten flügelartige Hautfalten von reichlich 5 cm Höhe aufgehoben werden. Auffallend war auch die vermehrte Leichtigkeit, mit der die Haut gegen die unterliegende Muskulatur verschieblich war.



An den übrigen Stellen des Körpers zeigte die Haut der Patientin keine Veränderungen. Der Haarwuchs war bei der Aufnahme äusserst unbedeutend, zur Zeit der Photographierung dünn, sonst normal. Die Ohren waren gross, platt und nach aussen gerichtet. Die inneren Organe, einschliesslich Thyreoidea und Hypophyse, ohne nachweisbare Veränderungen.

DRACHTER (1) hat eine ähnliche überreichliche Haut am Halse einiger Kinder mit dem KLIPPEL-FEIL'schen Syndrom (Verschmelzung der Halswirbel und Verringerung ihrer Zahl) beobachtet. Bei einem Fall von dieser Anomalie, der am Kinderkrankenhaus zu Gotenburg beobachtet wurde (2), spannte sich allerdings eine flügelartige Falte vom Unterkieferwinkel

hinunter zur Schulter, aber die Haut war nicht zu gross oder schlaff wie bei dem hier referierten Falle. Die Röntgenuntersuchung der Halswirbelsäule zeigte übrigens hier normale Verhältnisse.

H. FISCHER (3) schlägt für ähnliche Fälle, die früher *Cutis gyrata* genannt wurden, den Namen *Cutis striata* vor. »Es kommt hier zu einer Faltenbildung der normalen Haut, die lediglich verbreitert ist und auf der Unterfläche locker aufsitzt. Diese Art der Faltenbildung gehört in das Gebiet der Entwicklungsanomalien der Haut; sie ist vergleichbar der Faltenbildung auf dem Kopf mancher Säugetiere, Löwen, Tiger, Puma, englische Dogge, Boxer, wo die Faltenbildung mittels der Kopfhautmuskulatur noch willkürlich hervorgebracht oder verstärkt werden kann. Beim Menschen ist sie aufzufassen als ein Rückschlag in die Zeit, wo die Ahnen vermöge der Kopfhautmuskulatur, die jetzt rudimentär und fast funktionslos ist, noch imstande waren, die Kopfhaut willkürlich in Falten zu legen.« (FISCHER, l. c.)

Litteratur.

1. DRACHTER, Angeborener Kurzhals. Klin. Wochenschrift 1923, Nr. 14, S. 664.
 2. A. WALLGREN, Eine seltene Halswirbelanomalie. Centralblatt für Chirurgie 1922, Nr. 43.
 3. H. FISCHER, Zur Frage der Faltenbildung der Kopfhaut, insbesondere der *Cutis verticis gyrata*. Archiv für Dermatologie und Syphilis, 141. Band, 2. Heft, S. 251—315. Springer 1922.
-

610.5
11202

ACTA PÆDIATRICA

REDACTORES:

IN DANIA: C. E. BLOCH, KÖBENHAVN, S. MONRAD,
KÖBENHAVN. IN FENNIA: ELIS LÖVEGREN, HEL-
SINGFORS, ARVO YLPPÖ, HELSINGFORS. IN HOL-
LANDIA: E. GORTER, LEIDEN, J. HAVERSCHMIDT,
UTRECHT, CORNELIA DE LANGE, AMSTERDAM. IN
NORVEGIA: TH. FRÖLICH, KRISTIANIA, AXEL
JOHANNESSEN, KRISTIANIA, CARL LOOFT, BERGEN.
IN SUECIA: I. JUNDELL, STOCKHOLM, A. LICHTEN-
STEIN, STOCKHOLM, WILH. WERNSTEDT, STOCKHOLM.

EDITOR: I. JUNDELL, STOCKHOLM

Vol. III. Fasc. 3—4

16: VI. 1924

Almqvist & Wiksells Boktryckeri-Aktiebolag
UPPSALA 1924

ACTA PÆDIATRICA

EDITOR PROFESSOR I. JUNDELL

3 ARTILLERIGATAN, STOCKHOLM

The 'ACTA PÆDIATRICA' contain articles relating to pediatrics. These articles are published in English, French or German, according to the wishes of the author. Each number consists of about 6 printed sheets, 4 numbers forming a volume. The numbers will be issued as soon as the articles sent in can be printed. The 'Acta' is open to articles from foreign authors in all countries, if sufficient space can be found for them. Manuscripts are to be sent direct to the Editor, to whom also enquiries about the exchanging of papers are to be directed. The subscription should be forwarded to the Editor. Each volume costs 20 Swedish crowns or 25 shillings or 5 dollars.

ACTA PÆDIATRICA enthalten Arbeiten aus dem Gebiete der Kinderheilkunde. Die Arbeiten werden, je nach eigener Wahl des Verfassers, in deutscher, französischer oder englischer Sprache veröffentlicht. Jedes Heft enthält cirka 6 Druckbogen; 4 Hefte bilden einen Band. Die Hefte erscheinen, je nachdem die in dieselben aufzunehmenden Aufsätze druckfertig vorliegen. Die Acta nehmen nach Möglichkeit auch Arbeiten ausländischer Verfasser aller Nationen auf. Manuskripte nimmt der Herausgeber entgegen, desgleichen Wünsche betreffs Austausch von Zeitschriften. Abonnementanmeldung bei dem Herausgeber. Preis pro Band 20 schwedische Kronen.

Les ACTA PÆDIATRICA contiennent des ouvrages du domaine de la pédiatrie. Les études sont publiées en français, anglais ou allemand au choix de l'auteur. Chaque fascicule contient env. 6 feuilles in -8°; 4 fascicules forment un volume. Les fascicules paraissent au fur et à mesure que les articles y destinés sont imprimés. Les Acta reproduisent, dans la mesure du possible, les articles d'auteurs étrangers de tous les pays. Les manuscrits doivent être expédiés à l'éditeur, à qui les demandes relativement à l'échange de journaux devront également être adressées. Abonnement chez l'éditeur. Prix par volume Cr. Suéd. 20 ou 40 Fr. francs.

ACTA PÆDIATRICA

Beitrag zur Azidosis bei Neugeborenen.

Über den Anteil der verschiedenen Blutbestandteile (Hämoglobin, Blutkörperchen, CO_2 , Serumsalze) an der Regulation der Blutreaktion.

Von

Prof. Dr. ARVO YLPPÖ, Helsingfors, Finnland.

Azidosis und Alkalosis sind Begriffe, die heute häufiger als wohl je in der pädiatrischen Literatur eine Rolle spielen. Berücksichtigen wir nur die Zeit nach 1916 in welchem Jahre die »Azidosestudien« des Verfassers erschienen, so merken wir, dass der Azidose bei den verschiedenartigsten Krankheitszuständen eine grosse Bedeutung zugeschrieben wird, sei sie eine ätiologische oder eine symptomatologische. Nicht nur bei den sogenannten Ernährungs- oder Ansatzstörungen der Säuglinge (KRASEMANN und vor allem FRIDERICHSEN), sondern neuerdings wieder auch bei Rachitis und Tetanie (*Heidelberger Schule*, GYÖRGY u. a.) hat man dem Auftreten, resp. dem Vorkommen der Azidose (bei Rachitis) oder Alkalose (bei Tetanie) eine grössere Aufmerksamkeit gewidmet.

Wenn wir auch keine allgemein anerkannte Definition für den Begriff »Azidosis« besitzen, so ist man sich doch jetzt darüber einig, dass wir mit der Azidose einen Zustand verstehen, bei welchem entweder das Säure-Basen-Gleichgewicht irgendwie gestört ist, oder vermehrte Mengen von sauren Stoffwechselprodukten sich im Organismus anhäufen. Die alte

Definition von NAUNYN, nach welcher es sich bei der Acidosis um einen Zustand handelt, bei welchem *Salze der Verbrennung entgangener organischer Säuren* sich in ungewöhnlicher Menge im Blut befinden, ist nunmehr zu eng.

Der Entwicklung und den Ergebnissen der modernen Azidoseforschung Rechnung tragend bezeichnet der Verfasser mit *Azidose einen Zustand, bei dem organische, unter Umständen auch anorganische (Phosphorsäure!) Säuren und deren Salze in vermehrten Mengen im Körper kreisen.*

Zum Nachweis der Azidose hat man die verschiedensten Methoden angewandt. Früher glaubte man beim Diabetes aus der Vermehrung der Ammoniakausscheidung im Urin einfache Rückschlüsse auf eine Azidose, d. h. abnorme im Körper zirkulierende Säuren ziehen zu dürfen. Bald lernte man jedoch, dass die Ammoniakausscheidung von sehr vielen äusseren Faktoren, wie z. B. Nahrung, abhängig ist, und folglich auch nicht einheitlich gedeutet werden kann. Neuerdings hat man nach dem Vorschlag von MICHAELIS versucht, aus dem Verhältnis zwischen dem primären und dem sekundären Phosphat im Urin Rückschlüsse auf das Vorhandensein von Azidose zu ziehen (*Heidelberger Schule*, GYÖRGY, VOLLMER usw.). Hierbei muss man aber auch gleichzeitig auf die äusseren Verhältnisse und Bedingungen ganz genau Acht haben, oder, wie dies STENSTRÖM getan, gleichzeitig die Untersuchungen auch auf das Blut (Karbonatzahl nach ROHONYI) ausdehnen.

Wenn man auch im Urin eine vermehrte Säureausscheidung vorfindet, so ist nicht zu vergessen, dass diese Säuren nur in so geringen Mengen auf einmal in Blut und der Gewebsflüssigkeit vorhanden gewesen sein können, dass sie im Körper im azidotischen Sinne gar nicht gewirkt haben können. Ferner kann hier auch immer der Einwand gemacht werden, dass innerhalb der Niere selbst verschiedene die Azidität vermehrende oder herabsetzende molekulare Umsetzungen (z. B. prim. Phosphat \rightleftharpoons sekund. Phosphat) stattfinden, welche für den übrigen Körper belanglos sein können.

Der einfachste Beweis für die Azidose wäre natürlich der Nachweis einer Reaktionsverschiebung im Blute nach der sauren

Richtung hin, d. h. eine Vermehrung der Wasserstoffionenkonzentration. Das Blut hat nun aber bekanntlich so viele Möglichkeiten, um seine Reaktion konstant zu halten, dass man nur ausnahmsweise eine deutliche Verschiebung seiner wahren oder aktuellen Reaktion feststellen kann. Vor allem in der CO_2 des Blutes hat der Körper ein sehr bewegliches Hilfsmittel, um allerlei Gleichgewichtsstörungen der Reaktion auszugleichen.

Von diesem Gedanken ausgehend hat der Verfasser in seinen Azidosestudien als einen neuen empfindlichen Indikator für die Azidose die *CO_2 -Regulationsbreite des Blutes* vorgeschlagen, und diesen nebst anderen Methoden, wie systematischen Bestimmungen der Sauerstoff-Bindungsverhältnisse des Blutes ($=\text{O}_2$ -Dissoziationskurve des Hämoglobins), der wahren Reaktion von Stuhl und Urin und schliesslich bei gestorbenen Kindern auch der Bestimmung der Reaktion verschiedener Gewebe (Muskulatur, Leber, Gehirn u. a.) zum Nachweis der Azidose bei einer grossen Reihe von Säuglingen benutzt.

Ohne hier näher auf die angewandten Methoden eingehen zu wollen, möchte ich nur einige erklärende Worte über die *CO_2 -Regulationsbreite* sagen. Liegt uns ein sicherer azidotischer Zustand, wie z. B. beim Coma diabeticum, vor, so wird meistens die wahre Reaktion, p_H , des Blutes unverändert aufrecht erhalten, während gleichzeitig der CO_2 -Gehalt der Alveolarluft, welcher Hand in Hand mit dem CO_2 -Gehalt des Blutes geht, absinkt. Diese Verminderung der CO_2 ist nun in erster Linie auf saure Stoffwechselprodukte zurückzuführen.

Bestimme ich nun die *Reaktion des CO_2 -freien Blutes* die ich, *Grundreaktion* nenne, und die *aktuelle oder regulierte Reaktion*, so ist diese Differenz $=\text{CO}_2$ -Regulationsbreite beim gesunden Menschen konstant, z. B. die Grundreaktion p_H ca. 8,5 regulierte Reaktion ca. 7,5, $=$ Differenz $= 1,0$, gleich *CO_2 Regulationsbreite* $= 100\%$. Bei azidotischen Zuständen ist p_H für die Grundreaktion in der Regel kleiner und folglich auch die Differenz oder CO_2 -Regulationsbreite kleiner. Aus dem Grade dieser Verminderung oder Einengung der CO_2 -Regulationsbreite kann man folglich Schlüsse auf den Grad der Azidose ziehen.

Der Verf. hat geglaubt, durch Anwendung der erwähnten verschiedenen Methoden, am besten solche Fehlschlüsse oder immer naheliegende Fehldeutungen vermeiden zu können, denen alle jene Azidosearbeiten leicht unterliegen, die sich nur

auf eine einzige Methode zum Nachweis der Azidose gestützt haben.

HASSELBALCH hat nun inzwischen Einwände gegen die Anwendung der CO_2 -Regulationsbreite als Indikator für die Azidose erhoben, insofern als nach ihm die Resultate in hohem Masse von dem Säurecharakter des Oxy-hämoglobins in den alkalischen Reaktionsgebieten (pH um 8,5), die hier in Frage kommen, abhängig seien. Da nun bekanntlich das Blut des Neugeborenen in der Regel hämoglobinreicher ist als das Blut des älteren Menschen, und da auf Grund theoretischer Überlegungen bei einer CO_2 -Spannung = 0 mm Hg eine hämoglobinreichere Blutportion saurer reagieren muss als eine hämoglobinarme, so trägt HASSELBALCH »auch ohne Nachprüfung der unzweifelhaft richtigen Befunde keine Bedenken zu erklären, dass hier eine Missdeutung der Beobachtungen vorliegt«. Die wahre Natur der von mir beschriebenen azidotischen Konstitution der Neugeborenen fände somit durch den hohen Hämoglobingehalt des Blutes bei Neugeborenen ihre Erklärung.

Zum Beweise seiner Behauptungen führt HASSELBALCH nun einige rechnerisch gewonnene pH -Werte für Blut bei einem CO_2 -Druck von 1,5 mm von 3 *kranken* Menschen an, bei denen der Hämoglobingehalt starke (Unterschiede 300—470 %) Abweichungen zeigte.

Fall 1.: Anaemia perniciose	Hämoglobin	3,4 %;	pH bei CO_2 1,5 mm	8,61.
» 2.: Uraemia	»	11,8 %;	»	8,29.
» 2.: Später in Genesung	»	10,0 %;	»	8,41.
» 3.: Diabetes mellitus	»			
Anfang des 3. Hungertages		16,0 %;	»	8,09.

HASSELBALCH sagt nun bei Besprechung dieser Fälle, ohne es irrendwie durch anderweitige Untersuchungen oder weitere klinische Angaben zu begründen, »von einer Azidosis ist hier bei keiner der untersuchten Fälle die Rede, nur von sehr grossen Variationen des Hämoglobingehalts«, welcher nach ihm allein die Unterschiede der pH erklären.

Ich dagegen möchte gerade diese Fälle (Urämie in halbkomatösem Zustande und Diabetes mellitus am 3. Hungertage!)

sowohl klinisch wie pathologisch-chemisch als Paradigmen für die Azidose betrachten (s. BARCROFT, HÖBER, JARLÖV, FRIDERICHSEN u. a.) Die angegebenen Zahlen könnten daher ebenso gut als Beweis dafür angeführt werden, dass wir in der von mir angeführten Grundzahl des Blutes resp. CO_2 -Regulationsbreite einen für viele Fälle und für klinische Zwecke brauchbaren Indikator für azidotische Zustände haben.

Die 2. Versuchsserie von HASSELBALCH ist dagegen eindeutiger. Er zentrifugierte defibriniertes Rinderblut 10 Minuten lang. Bekam dann a) eine obere blutkörperchenarme Portion, deren Hämoglobingehalt 10,5 % war, und b) eine untere blutkörperchenreiche mit 21,2 % Hämoglobin. Bei CO_2 1,5 mm betrug für a) $\text{pH} = 8,38$; für b) 7,88. Hier war also eine deutliche Herabsetzung der pH bei dem blutkörperchenreicheren Gemische nachzuweisen.

Hiermit ist aber noch nicht bewiesen, dass diese Herabsetzung überhaupt oder allein dem in den Blutkörperchen gleichzeitig vorhandenen Hämoglobin zur Last gelegt werden darf, wie dies HASSELBALCH hat glaubhaft machen wollen. Vielmehr konnten hier auch andere Bestandteile der Blutkörperchen, in erster Linie die Elektrolyten, ihren Einfluss geltend machen. Der Zweck der vorliegenden Arbeit war unter anderem auf die letztere Frage genauer einzugehen.

Zuerst möchte ich hier erwähnen, dass ungefähr gleichzeitig wie HASSELBALCH seine Einwände veröffentlichte, eine Arbeit von HÖBER (Mai 1917) heraus kam, in welchem er ein Verfahren, das im Prinzip dem von mir angegebenen gleicht, zum Nachweis einer Azidose vorschlägt. HÖBER schreibt, dass »seine Mitteilung durch die Arbeit von YLFFÖ überholt ist«. Seine »Untersuchungen lehren, wie die Angaben von YLFFÖ, dass am *entgasten Blute eine Azidose elektrometrisch nachzuweisen ist*, wo die Messung am unveränderten Blut resultatlos bleibt«.

HÖBER fand bei Diabetes im CO_2 -freien Blute erhöhte Azidität pH 8,2—8,6 (bei gesunden Menschen 8,7—8,8). Bei Kaninchen, bei welchen durch intravenöse Injektion von Strychnin Tetanus hervorgerufen wurde, war vor der Vergif-

tung beispielsweise pH 8,98, nach der Vergiftung 7,8. In einer so kurzen Zeit können aber solche Veränderungen des Hämoglobingehalts nicht erwartet werden, die die Reaktionsverschiebung hätten erklären können; sie muss also schon auf eine tatsächliche, infolge des Tetanus aufgetretene Azidose zurückgeführt werden.

Auf diese Arbeit von HÖBER möchte ich hier besonders hinweisen, zumal FRIDERICHSEN in seiner vor kurzem herausgekommenen umfassenden Arbeit über die Azidosis bei Säuglingen dieselbe nicht erwähnt, während er auf die besprochenen Einwände von HASSELBALCH eingeht und sogar von ihnen die Berechtigung zur Aufnahme seiner Untersuchungen teilweise herleitet.

FRIDERICHSEN hat bei einer Reihe von Säuglingen neben Azetonnengen, die »reduzierte Wasserstoffzahl« des Blutes nach HASSELBALCH, d. h. die Reaktion bei CO_2 -Spannung 40 mm Hg bestimmt. Im grossen und ganzen ist er zu den gleichen Resultaten gelangt wie ich mittels der Bestimmung der oben erwähnten Grundreaktion und der CO_2 -Regulationsbreite und beweist somit, dass trotz der theoretischen Einwände diese Methode sich bei Untersuchungen am lebenden Säugling doch bewährt hat.

HASSELBALCH selbst hat übrigens seine Bedenken nur in Bezug auf die Verhältnisse bei Neugeborenen ausgesprochen, bei welchen er auf Grund einer alten Angabe von LEICHTENSTERN (1878) den Hämoglobingehalt des Blutes ungefähr doppelt so gross wie im Alter von $\frac{1}{2}$ —5 Jahren annimmt. Tatsächlich beträgt aber der Hämoglobingehalt nach den sorgfältigen neueren Massenuntersuchungen von LUCAS, DEARING und HOOBLER in den ersten 14 Tagen durchschnittlich nur 117 % und verringert sich allmählich im Verlaufe der nächsten Wochen und Monate.

Ich habe mittels der verschiedenen Methoden, bei hungernen Säuglingen und ebenso bei toxischen, eine Azidose gefunden und habe hieraus den Schluss gezogen, dass die Hungerazidose als unterstützender Faktor bei der Entstehung der Intoxikationsazidose wirkt, in der grossen Gruppe der Intoxikationen, die mit beträchtlichen Gewichtsstürzen einhergehen. Nun hat FRIDERICHSEN in seinen schönen Untersu-

chungen im Grunde dasselbe mittels Bestimmung der »reduzierten« Blutreaktion festgestellt und doch meint er, dass seine Kurven diesen meinen Schlusssatz nicht bekräftigen würden. Zu dieser Behauptung (S. 115) kommt FRIDERICHSEN anscheinend auf Grund seiner Azetonbestimmungen (Azeton + Diazotessigsäure). Da Azetonausscheidung und Blutazidosis weder bei länger dauernder Inanition noch bei unter Wasserbehandlung zur Heilung übergehenden Intoxikationen Hand in Hand gehen — die erstere nimmt zu, die letztere ab — wie dies FRIDERICHSEN eindeutig festgestellt hat, so ist es natürlich nicht erlaubt die Begriffe Azetonämie und Azidosis zu identifizieren. FRIDERICHSEN vermutet nun, dass dieser Unterschied mir nicht klar gewesen wäre, dies obwohl aus meiner Arbeit deutlich hervorgeht, wie ich sowohl die Inanitions- wie die Intoxikationsazidosis mittels Reaktions- und O_2 -Dissoziationsbestimmungen, aber ohne gleichzeitige Azetonbestimmungen, nachgewiesen habe und nur auf Grund dieser Befunde meine Schlüsse gezogen habe. Ebenso wenig kann meine Definition der Azidose den Grund zu dieser Vermutung gelegt haben, da sie sehr umfassend ist und ich dabei nur ganz allgemein von organischen und auch von anorganischen Säuren und deren Salzen gesprochen habe und Azetonkörper gar nicht besonders erwähnt habe.

KRASEMANN hat in seiner bereits eingangs erwähnten Arbeit mittels Bestimmung der *Karbonatzahl des Blutes nach der ROHONYI'schen Methode* (Titration der Serumalkalescenz nach Fällung des Eiweisses mit Alkohol) nicht nur bei gesunden und intoxicierten Säuglingen sondern auch bei *Neugeborenen* im grossen und ganzen *meine Befunde bestätigen können*.

Nur scheint es ihm, als ob das Blut bei der Intoxikation kurz vor der Azidose eine Alkalose aufwiese. Während des Hungers fand er das Blut nicht alkaliärmer als in der Norm. Er hat aber nur bei einem 6 Monate alten Säugling, der 2 Tage nur Tee bekam, die Karbonatzahl bestimmt. Auch wenn man die Ungenauigkeit und die Fehler des ROHONYI'schen Methode ausser Betracht lässt, ist dieser Schluss auf Grund eines einzigen kurzen Versuches nicht zulässig, vor allem, da

mehrere von FRIDERICHSEN und mir angestellte Hungerversuche zu einem ganz anderen Ergebnis geführt haben.

Dagegen möchte ich grössere Beweiskraft und Bedeutung den Befunden von KRAEMANN beilegen, die er bei einem reichhaltigeren Material von Neugeborenen und ganz jungen Säuglingen gewonnen hat. Im Nabelschnurblute (10 Fälle) bei Neugeborenen und ganz jungen Säuglingen fand er niedrigere Werte für die Karbonatzahl und schliesst daraus, dass bei diesen ein azidotischer Zustand besteht.

Schliesslich sei hier noch die Untersuchungen von SEHAM erwähnt. Er versuchte durch Bestimmung des CO_2 -Partialdruckes in der Alveolarluft nach der PLESS-HIGGINS'schen Methode festzustellen, ob bei Neugeborenen ein azidotischer Zustand vorhanden sei oder nicht. Obwohl er ausserordentlich schwankende Werte (Grenzwerte 32,3 resp. 46,76 mm Hg) fand, glaubt er doch behaupten zu können, dass bei Neugeborenen keine Erniedrigung des CO_2 -Druckes in der Alveolarluft als Ausdruck einer Azidose nachzuweisen wäre. Wer aber einmal die technischen Schwierigkeiten Alveolarluftanalysen bei Neugeborenen, die Unruhe und das Schreien und die bereits physiologischerweise sehr unregelmässige Atmung der Neugeborenen kennt, Faktoren, die sehr grosse Fehlerquellen in sich schiessen und leicht den CO_2 -Druck erhöhen können, der weiss, dass man auf diesen Weg keine einheitlichen oder gar beweisenden Werte erwarten darf.

SEHAM gibt ferner an, dass die Alkalitoleranz bei Neugeborenen durchschnittlich 1,7 gr Natriumbikarbonat wäre, und meint, ohne irgendwelche Vergleichswerte oder sonstige klinische Daten über die Versuchskinder mitzuteilen, dass dies auch nicht auf einen azidotischen Zustand bei Neugeborenen deute. Die Prüfung der Alkalitoleranz mittels Bestimmung der Menge des Natriumbikarbonats, welche erforderlich ist, um bei Neugeborenen eine alkalische Harnreaktion zu erhalten, wie dies SEHAM getan hat, kann man so ganz und gar nicht als einen irgend wie brauchbaren Indikator für die Azidose benutzen. Alkalitoleranz hängt doch ausserdem von der Grösse des Kindes, der Nahrungsmenge, der Beschaffenheit der Stühle und sehr vielen anderen äusseren Faktoren ab.

Wenn ich nun auf meine *eigenen Versuche übergehe*, so machte ich mir zunächst zur Aufgabe, im fötalen, im Neugeborenen- und im Schwangerenblute die Reaktion der einzelnen Blutbestandteile, vor allem der Blutkörperchen und des Serums, getrennt im entgasten Zustande festzustellen. Zum Entgasen des Serums oder der Blutkörperchen habe ich meine frühere Evakuationsmethode mit Hilfe des BARCROFT'schen Tonometers benutzt. Über die weiteren Einzelheiten siehe unten und in meinen Azidosestudien.¹

Das Blut wurde bei den Schwangeren durch Venenpunktion, bei den Neugeborenen und älteren Säuglingen durch Sinuspunktion (sinus longit. cerebri), das Nabelschnurblut nach sofortigem Abschneiden der Nabelschnur sowohl aus dem placentaren wie aus dem peripheren Stumpfe gewonnen, in geschlossenen Flaschen mit Glasperlen geschüttelt, defibriert, durch sterile Gaze filtriert und sofort in einer elektrischen Zentrifuge (Tourenzahl ca 3,000 pro Minute) zentrifugiert. Da ein Teil der Geburten in der Nacht stattfand, musste das Blut in diesen Fällen defibriert in geschlossenen Flaschen, bisweilen 12—15 Stunden, auf Eis stehen bleiben, bis es zentrifugiert und zu weiterer Verarbeitung benützt wurde. Wenn man Blut auf Eis hält, tritt keine nachweisbare Selbstsäuerung auf, was sonst vor allem beim Blut von ganz jungen und kranken Säuglingen und bei Blutkörperchen nach längerem Stehen bei Zimmertemperatur leicht vorkommt.

Im ganzen habe ich bei 33 schwangeren Frauen und bei 100 gesunden Neugeborenen von der Geburt bis zu 14 Tagen und ferner bei 4 etwas älteren Säuglingen verschiedene Blutuntersuchungen ausgeführt. Ausserdem habe ich zwecks Kontrolle bei 4 Wöchnerinnen und 1 erwachsenen Mann gleiche Bestimmungen getan.

Was zunächst die Reaktion des entgasten oder weniger exakt aber verständlicher gesagt CO_2 -freien Serums betrifft, so fand ich Folgendes:

¹ Es ist mir bekannt, dass man die CO_2 vor allem aus dem Serum auf diese Weise nicht vollständig austreiben kann, alle Versuche sind aber unter gleichen äusseren Bedingungen durchgeführt und deshalb miteinander gut vergleichbar.

Tabelle 1. Reaktion des CO₂-freien Serums:

Nabelschnur		Neugeborene 10 Std.—13 Tage				Schwangere		
Nr.	PH	Nr.	Alter	PH	Bemerk.	Nr.	Gravid im Monat.	PH
114	8,65	126	7 Tage	8,48		111	8.	8,92
110	8,74	121	20 Std.	8,93		112	8.	9,02
102	8,59	106	13 Tage	8,94		107	9.	9,00
99	8,66	105	10 Tage	8,96		98	Mischserum	9,00
94	8,44	104	5 Tage	8,99		97	8.	8,85
91	8,74	68	6 „	9,05		96	8.	8,63
88	8,83	67	8 Std.	8,92	f = Nr. 66 bei (Nabelschnur	85	9.	8,66
86	8,44	65	2 Tage	9,07		84	8.	8,85
80	8,43	55	17 Std.	8,64	dasselbe	83	8.	8,45
79	8,48	„	41 „	9,05	(Kind	82	8.	8,60
71	8,60	52	22 „	8,79	f = Nr. 49 bei (Nabelschnur	81	—	8,99
66	8,86	51	37 „	9,09		73	8.	8,98
64	8,95	43	2 Tage	8,88		72	Mischserum	8,93
57	8,62	42	1 Tag	9,06		63	„ „	9,15
53	8,54	40	2 Tage	8,33		62	8.	8,74
54	8,78	39	12 Std.	9,23		61	9.	8,78
43	8,46	„	4 Tage	8,73		60	8.	8,58
36	8,78	37	2 „	8,96	f = Nr. 36 bei (Nabelschnur	35	8.	8,82
34	8,71	33	4 Tage	8,63		31	7.	8,88
16	8,59	30	36 Std.	8,66		28	8.	8,83
6	8,69	„	60 „	8,81		27	8.	8,91
21 Kinder Mittel: 8,65		26	10 „	8,33		24	8.	8,90
Grenzwerte 8,43—8,95		22 Bestimmungen Mittel 8,84				22	8.	9,20
		Grenzwerte 8,33—9,23				20	9.	9,11
						18	8.	8,96
						17	8.	8,91
						13	8.	8,96
						12	9.	8,68
						11	8.	8,87
						2	9.	8,95
						30 Schwangere, Mittel 8,90		
						Grenzwerte 8,45—9,20		

Im CO_2 -freien Serum aus dem Nabelschnurblut betrug der Mittelwert für pH 8,65 gegenüber den entsprechenden Werten von 8,84 bei Neugeborenen (10 Stunden bis 13 Tage alt) und 8,90 bei Schwangeren im 7.—9. Monat. Können wir nun aus den gefundenen Differenzen irgend welche Schlüsse ziehen? HASSELBALCH und GAMMELTOFT haben gefunden, »dass bei der Schwangerschaft eine relative Azidose besteht, die durch die herabgesetzte Blutkohlensäurespannung praktisch kompensiert wird«. Ich habe nun in diesen Versuchen mit dem blutkörperchenfreien Serum gleichzeitig das Hämoglobin ausgeschaltet, welches ev. als Säure in diesen alkalischen Gebieten hätte störend wirkend können und doch zeigt das CO_2 -freie Serum des eben geborenen Kindes im Vergleich zu dem Serum der »azidotischen« Schwangeren niedrigere pH -Werte, d. h. eine höhere Wasserstoffionenkonzentration.

Danach würde das *entgaste Serum aus dem Nabelschnurblute am meisten saure Valenzen oder Bestandteile enthalten*, das heisst sich am meisten *azidotisch zeigen*. Da die Mengen von diffusiblen Serumsalzen im Nabelschnurblut und im Blute der Mutter ganz verschieden sind, wie dies EDELSTEIN und Verf. gezeigt haben, so ist auch leicht zu verstehen, dass die Reaktion dieser CO_2 -freien Sera auch verschieden sein kann.

Es ist jedoch auffällig, wie rasch die Reaktionsverhältnisse im extrauterinen Leben bei den Neugeborenen sich ändern können. Wie aus der Tabelle 1 ersichtlich können schon nach einigen Stunden relativ hohe pH -Werte gefunden werden, so z. B. bei einem Kinde, in dessen CO_2 -freiem Nabelschnurblutserum pH 8,46 (Nr. 49) und nach 22 Stunden schon pH 8,79 (Nr. 52) war. Es scheint demnach, als ob bei einzelnen Kindern der Übergang zu den normalen Werten verhältnismässig rasch vor sich gehen könnte. In wie weit äussere Faktoren, Hunger, Nahrungsaufnahme und dergl. hier störend oder begünstigend wirken, kann ich auf Grund meiner Versuche nicht sagen.

Ich möchte hier noch besonders die Schwierigkeiten der Methode betonen, die leicht Fehlerquellen mit sich bringen. Vor allem muss man wissen, dass die CO_2 nur sehr schwer so weitgehend aus dem Serum vertrieben werden kann, dass

man zu brauchbaren und einigermaßen konstanten Werten kommt.¹ Dies ist nur möglich, wenn man gleichmässig in allen Versuchen 10 Minuten lang den Tonometer unter ständigem Umdrehen im Wasserbade von 38° mittels Wasserstrahlpumpe evakuiert und das geschlossene evakuierte Gefäss dann noch nachträglich 25 Minuten lang mittels Motor in einem grösseren Wasserbade schüttelte.

Ausser der in der Tabelle 1 erwähnten Untersuchungen habe ich zum Vergleich noch folgende weitere Bestimmungen der Reaktion des CO₂-freien Serums ausgeführt. Bei 4 Säuglingen, die klinische infektiöse Störungen überstanden hatten, fand ich als Mittel pH 8,77, bei 4 gesunden Ammen 8,96, bei mir selbst an 4 verschiedenen Tagen als Mittel 8,88 und schliesslich in 3 verschiedenen Versuchen für das Hammelserum als Mittel 8,74.

Die Bestimmungen zeigten — so weit man aus einer so geringen Zahl und so kleinen Differenzen überhaupt Schlüsse ziehen darf — dass der pH-Mittelwert für die Schwangeren 8,90 allerdings etwas kleiner ist, als für andere Frauen 8,96 wie zu erwarten war. Gleichzeitig sehen wir aber auch, dass beim gesunden erwachsenen Mann dieselben pH-Werte vorkommen können wie bei den Schwangeren. Dieser Befund mahnt zur Vorsicht bei Beurteilung der Resultate.

Wenden wir uns nun zu den *roten Blutkörperchen und ihrer Rolle bei der Blutreaktion*. Die Trockensubstanz der roten Blutkörperchen beim Menschen besteht weitaus zum grössten Teil, nämlich 87—95 % aus Hämoglobin. Der Rest, das Stroma, enthält Lipoidkörper und Eiweis- und etwas weniger als 1 % Mineralstoffe, vorwiegend Kalium, Phosphorsäure, Chlor und auch etwas Natrium (TIGERSTEDT).

Zunächst machte ich einige orientierende Bestimmungen über die *Reaktion der CO₂-haltigen Blutkörperchen aus dem*

¹ SCHADE weist in seiner Physikalischen Chemie 1911, S. 152 auch auf diesen Umstand hin und erwähnt, dass es NEUKIRCH in noch unveröffentlichten Versuchen durch die STÖBER'sche Methode der CO₂-Evakuierung nicht gelungen ist, einen sicheren Endzustand zu erreichen. Ich habe die angekündigte Arbeit nicht finden können.

Nabelschnur-Neugeborenen- (4—10 Tage alt) und Schwangeren-blut. Ich habe die Blutkörperchen so gewonnen wie oben genauer beschrieben, habe die auf dem Boden des Zentrifugiergläschens abgesetzte dicke breiige Blutkörperchenmasse nach Abpipettieren des Serums direkt in die Elektroden gebracht und p_H in der von MICHAELIS für die Bestimmung von p_H des Blutes angegebenen Weise gemessen. Hier wie überall in dieser Arbeit beziehen sich die p_H -Werte auf Zimmertemperatur.

Die Blutkörperchenmasse enthielt demnach also noch CO_2 , wenn auch natürlich weniger als das frische Blut. Die Hauptsache für mich war in diesen Versuchen, dass die verschiedenen Blutkörperchen, die in gleicher Weise gewonnen wurden, möglichst wenig Serum enthielten und dass vor der Messung ganz gleiche Prozeduren ausgeführt worden waren, um die gewonnenen Resultate mit einander vergleichen zu können.

Es stellte sich nun bei diesen Bestimmungen folgendes heraus:

<i>Nabelschnur-Blutkörperchen:</i>	5 Fälle,	Grenzwerte	p_H 6,89—7,31,	Mittel	7,02
<i>Neugeborenen-</i>	4	»	» 7,07—7,48	»	7,33
<i>Schwangeren-</i>	6	»	» 7,29—7,65	»	7,44

Also auch hier fanden sich für die Blutkörperchen aus dem Nabelschnurblute die niedrigsten p_H -Werte. In diesem Gebiete, das so nahe dem isoelektrischen Punkte des Hämoglobins liegt (p_H 6,9 bei 38° nach MICHAELIS und TAKAHASHI), dürfen wir nicht einmal die Konzentrationsunterschiede von Hämoglobin, falls solche überhaupt vorhanden gewesen wären, zur Erklärung der gefundenen Differenzen heranziehen; ebenso wenig eventuelle Unterschiede in Bezug auf den CO_2 -Gehalt der Blutkörperchen, denn auch sie könnten in diesen Reaktionsgebieten keinen so grossen Einfluss ausüben. In einer Arbeit von HASSELBALCH finde ich eine hier verwertbare Angabe, nach welcher die Reaktion der Blutkörperchen

bei CO_2 -Spannung 20 mm $p_H = 7,15$, bei CO_2 40 mm $p_H = 7,04$ betrug. Also nur eine Differenz von 0,11 trotz Verdoppelung des CO_2 -Druckes.

Die Blutkörperchen zeigen in allen obigen Versuchen, obwohl der CO_2 -Gehalt überall etwas kleiner als im Blute sein

muss, eine grössere Wasserstoffionenkonzentration, als das Blut bei normalem alveolarem CO_2 -Druck. Dass unter gleichen äusseren Bedingungen die Blutkörperchen eine saurere (oder richtiger weniger alkalische) Reaktion als das Blut besitzen, ist übrigens schon bekannt (MICHAELIS, HASSELBALCH).

Dass die *Nabelschnurblutkörperchen* unter den erwähnten äusseren Bedingungen niedrigere pH -Werte zeigen, ist aller Wahrscheinlichkeit nach auf eine andere *Zusammensetzung oder Ionisation* der in ihnen befindlichen *Elektrolyte* zurückzuführen. Aber man muss auch die *Selbstsäuerung* berücksichtigen, die gerade im Nabelschnur- und auch noch beim Neugeborenenblut viel leichter auftritt als im Blute von älteren Menschen, darunter der Schwangeren. Ein möglichst rasches und sauberes Arbeiten ist daher bei allen Versuchen, wo wir es mit Blutkörperchen zu tun haben, besonders wichtig.

Auch können hier verschiedene *Austauschprozesse zwischen den Elektrolyten im Serum und den Blutkörperchen* während der Defibrination und des Zentrifugierens stattfinden und dadurch können auch Verschiebungen in der Wasserstoffionenkonzentration auftreten. Diese bereits physiologisch so wichtigen Vorgänge sind aber vorläufig wenig oder nur in ganz grossen Umrissen geklärt (Bicarbonataustausch, Schmidt-Zunzsches Phänomen, siehe bei LOEWY, und Chloraustausch, siehe bei HAMBURGER, CREVELD auch MEIER).

Ohne genauer auf sie einzugehen, will ich hier noch einige Versuche anführen, die besonders deutlich zeigen, wie leicht verschiedene Reaktionsverschiebungen auftreten können, wenn man die Blutkörperchen einfach *hämolyisiert*.

Zu diesem Zweck eignet sich am besten *Saponin*. Bei Anwendung von destilliertem Wasser kommt immer noch ein fremder Faktor, nämlich die Verdünnung mit in Frage. Wenn auch bei den Bestimmungen der Blutreaktion physiologische NaCl-Lösung zum Verdünnen bis zu einem gewissen Grade ohne Schaden angewendet werden darf, (s. MICHAELIS), so kann destilliertes Wasser doch hier leicht unübersehbare Resultate geben. Der Blutkörperchenbrei wurde meistens mit 1—2-facher Menge physiologischer NaCl-Lösung verdünnt und in 2 gleich

grosse Portionen geteilt. In die eine wurde eine kleine Messerspitze Saponin gestreut, die Portion vorsichtig ein paar mal mit einem Glasstäbchen umgerührt und dann der p_H -Wert gemessen.

Tabelle 2.

N:o	Blutart	Verdünnung	p_H ohne Saponin	mit Saponin
99	Nabelschnur	unverd,	7,81	6,72
123	"	1 : 1 NaCl	7,07	6,82
110	"	1 : 3 "	7,08	6,87
107	Schwangere	1 : 1 "	7,69	7,32
118	"	1 : 1 "	7,21	7,04
106	Neugeborenes 13 Tage	1 : 3 "	7,49	7,18

Die Zerstörung der äusseren Konfiguration der Blutkörperchen durch Saponin ruft nach der Tabelle 2 also nicht nur eine Hämolyse sondern gleichzeitig auch eine deutliche Verschiebung der Reaktion nach der sauren Richtung hin hervor. Und wiederum zeigt sich hier, dass die Wasserstoffionenkonzentration am grössten in dem hämolysierten Blutkörperchenbrei aus dem Nabelschnurblute ist. Es scheint, als ob im Inneren der fötalen Blutkörperchen noch mehr saure Bestandteile als in den peripheren Schichten vorhanden wären. Aber auch hierbei können infolge der Hämolyse irgendwelche unbekannte molekulare Umlagerungen stattfinden.

Hatten also die Blutkörperchen in den letzten Versuchen stets höhere Wasserstoffionenkonzentrationen als das Serum oder Blut (P_H 7,5 und darüber je nach CO_2 -Gehalt), unter gleichen Bedingungen gezeigt so waren die Unterschiede nach Austreibung der CO_2 noch grösser, wie aus der folgenden Versuchsserie hervorgeht.

Da der Blutkörperchenbrei schon an und für sich ziemlich dick war und beim Evakuieren noch dicker wurde, was das Einfüllen in die Elektrode beinahe unmöglich machte, musste ich auch hier den Blutkörperchenbrei etwas mit physiologischer NaCl-Lösung verdünnen. In der Mehrzahl der Fälle verhielten

II. *Schwangerenblut:*

Blutkörperchen 20 Stunden lang in fließendem Wasser dialysiert, die Dialyse mangelhaft, viele Blutkörperchen dem Aussehen nach noch intakt.

Versuch 63:

	CO ₂ -frei
Mischserum (von 2 Frauen)	p _H = 9,15
5 ccm desselben Serums + 1 ccm dialys. Blutkörperchen	p _H = 8,63

Versuch 72:

Mischserum (4 Frauen) allein CO ₂ -frei	p _H = 8,93
5 ccm desselben Serums + 1 ccm dialys. Blutkörperchen	p _H = 8,41

III. *Hammelblut:**Versuch 116:*

	Hammelserum CO ₂ -frei	p _H = 8,63
5 ccm Hammelserum + 2 ccm Blutkörperchen CO ₂ -frei	"	= 8,46; Hämogl. 37 Autenrieth
5 " " + 5 " "	"	= 8,49; " 71 "

Versuch 108:

Hammelserum CO ₂ -frei		p _H = 8,70	
5 ccm Serum + 1 ccm Blutkörperchenbrei		p = 8,59; Hämogl. 14	Autenrieth
5 " " + 1 1/2 "	" "	p = 8,58; "	25 "
5 " " + 2 "	" "	p = 8,42; "	41 "
5 " " + 3 "	" "	p = 8,14; "	59 "
5 " " + 1 "	Blutkörperchenlösung (Bl. K. brei mit gleicher Menge H ₂ O hämolysiert)	p = 8,65; "	9 "

Die Versuche zeigen also erstens, dass eine *Mehrzufuhr* von ca. 50% gewaschenen *Blutkörperchenbreies* aus dem Nabelschnurblut, was einer Steigerung von ca. 80% des Hämoglobingehaltes entspricht, *im Stande ist, die Alkaleszenz des entgasten oder CO₂-freien Gemisches in merkbarer Weise herabzusetzen.* Mit dialysierten Blutkörperchen aus dem Schwangerenblute konnte ich ein ähnliches Verhalten der Reaktion feststellen.

II. *Schwangerenblut:*

Blutkörperchen 20 Stunden lang in fließendem Wasser dialysiert, die Dialyse mangelhaft, viele Blutkörperchen dem Aussehen nach noch intakt.

Versuch 63:

	Mischserum (von 2 Frauen)	CO ₂ -frei
		p _H = 9,15
5 ccm	desselben Serums + 1 ccm dialys. Blutkörperchen	p _H = 8,63

Versuch 72:

	Mischserum (4 Frauen) allein CO ₂ -frei	p _H = 8,93
5 ccm	desselben Serums + 1 ccm dialys. Blutkörperchen	p _H = 8,41

III. *Hammelblut:**Versuch 116:*

	Hammelserum CO ₂ -frei	p _H = 8,63
5 ccm	Hammelserum + 2 ccm Blutkörperchen CO ₂ -frei	p _H = 8,46; Hämogl. 37 Autenrieth
5 "	" + 5 "	p _H = 8,49; " 71 "

Versuch 108:

	Hammelserum CO ₂ -frei	p _H = 8,70
5 ccm	Serum + 1 ccm Blutkörperchenbrei	p _H = 8,59; Hämogl. 14 Autenrieth
5 "	" + 1 1/2 "	p _H = 8,58; " 25 "
5 "	" + 2 "	p _H = 8,42; " 41 "
5 "	" + 3 "	p _H = 8,14; " 59 "
5 "	" + 1 " Blutkörperchenlösung (Bl. K. brei mit gleicher Menge H ₂ O hämolysiert)	p _H = 8,65; " 9 "

Die Versuche zeigen also erstens, dass eine *Mehrzufuhr* von ca. 50% gewaschenen *Blutkörperchenbreies* aus dem Nabelschnurblut, was einer Steigerung von ca 80% des Hämoglobingehaltes entspricht, *im Stande ist, die Alkaleszenz des entgasten oder CO₂-freien Gemisches in merkbarer Weise herabzusetzen.* Mit dialysierten Blutkörperchen aus dem Schwangerenblute konnte ich ein ähnliches Verhalten der Reaktion feststellen.

Allerdings war die Dialyse, wie erwähnt, mangelhaft, aber wegen der Gefahr der Fäulnis konnte ich auch nicht länger dialysieren. Immerhin ist wohl anzunehmen, dass ein grosser Teil der Elektrolyten diffundiert war, und dass die Reaktionsverschiebung daher doch in erster Linie auf das Hämoglobin zurückgeführt werden dürfte.

Aus den Versuchen 115 und 108 geht hervor, dass eine Steigerung des Hämoglobingehaltes durch Zusatz von nicht dialysierten Blutkörperchen wohl eine Herabsetzung der Alkaleszenz, wenn auch nicht mit absoluter Gesetzmässigkeit, hervorzurufen vermag. Versuch 116 dagegen zeigt, dass in gewissen Fällen sogar eine starke Vermehrung der Blutkörperchen (Hämoglobin von 37 auf 71 Autenrieth) ohne Einfluss auf die Reaktion bleiben kann. Ob dies nun auf Verschiedenheiten im Puffergehalt der Sera oder der Blutkörperchen beruht, ist auf Grund meiner Versuche unmöglich zu entscheiden; aber diese Befunde sind insofern sehr wichtig, als aus ihnen hervorgeht, dass auch in diesem alkalischen Gebiete, p_H ca. 8—9, der weitere Einfluss von einer, sogar sehr grossen Steigerung des Hämoglobingehaltes durch andere Regulatoren ausgeschaltet werden kann.

In diesem Zusammenhange möchte ich auch noch folgende Versuche erwähnen, die auch darauf hindeuten, dass im Reaktionsgebiete um p_H 8—9 herum die Reaktionsunterschiede zwischen entgasten hämolysierten und entgasten nicht hämolysierten Blutkörperchenmischungen nicht mehr so eindeutig sind, wie bei CO_2 -haltigen, siehe Tabelle 2.

Versuch 99 a:

Schwangerenblut

1 cem Blutkörperchen + 5 cem Serum, CO_2 -frei	$p_H = 8,63$
dasselbe Gemisch mit Saponin	" $= 8,59$

Versuch 43:

Neugeborenenblut, 2 Tage altes Kind

1 cem Blutkörperchen + 5 cem physiol. NaCl CO_2 -frei	$p_H = 7,82$
1 " " + 5 " destill. H_2O	" $= 7,71$

Versuch 52:

*Neugeborenenblut, 1 Tag altes Kind*1 cem Blutkörperchen + 5 cem physiol. NaCl CO₂-frei p_H = 7,991 " " + 5 " destill. H₂O " = 7,97

Wenn auch die hämolysierten Blutkörperchengemische im allgemeinen etwas niedrigere p_H-Werte zeigen, so ist doch der Unterschied zu gering, um daraus irgend welche Schlüsse ziehen zu können. *Vielmehr scheint, als ob die durch die Hämolysen frei werdenden Elektrolyte und andere Regulatoren hier im Reaktionsgebiete um p_H 8 herum nicht mehr die Kraft hätten, ihren speziellen Einfluss geltend zu machen.* Diese Versuche sind allerdings mit den Versuchen Nr. 99, 123, 110 usw., siehe Tabelle 2, nicht genau vergleichbar, weil hier die Verdünnung von vorne herein viel grösser als dort war.

Der nächstliegende Gedanke nach den obigen Versuchen mit gewöhnlichen intakten, mit dialysierten und in verschiedener Weise hämolysierten Blutkörperchen war, *reines* kristallinisches *Hämoglobin* anzuwenden; dies stellte sich aber in der Praxis als unmöglich heraus, da das reine Hämoglobin sich kaum oder nur sehr wenig und schwer im Wasser löst. Ich bezog daher Hämoglobin MERCK, das leicht im Wasser löslich ist. (Nach brieflicher Mitteilung der Firma Merck enthält das Präparat geringe Mengen eines Alkali, um es in Wasser löslich zu machen). Folgende Versuche sind mit diesem Präparate angestellt:

10 % Hämoglobinlösung	p _H = 9,18
Mischserum von 2 Schwangeren, CO ₂ -frei	" = 8,76
8 cem Serum + 2 cem obiger Hämoglobinlösung,	" = 8,77
10 % Hämoglobinlösung	" = 9,22
Nabelschnurblutserum, CO ₂ -frei	" = 8,69
4 cem Serum + 1 cem Hämoglobinlösung	" = 8,64

Aus diesen und mehreren ähnlichen Versuchen, die im gleichen Sinne ausfielen, können wir also nur sagen, dass unter den angegebenen Versuchsbedingungen kein nennenswerter oder

eindeutiger Einfluss von Seiten des käuflichen alkalihaltigen Hämoglobins auf die Reaktion des CO_2 -freien Serums nachgewiesen werden konnte. Hieraus aber genauere Schlüsse auf den Einfluss des reinen Hämoglobins zu ziehen, ist wegen der geringen Alkalibeimengung nicht erlaubt. Nur soviel kann gesagt werden, dass das CO_2 -freie Serum gegenüber mässigen Mengen von alkalihaltigem Hämoglobin im Stande ist, seine eigene Reaktion aufrecht zu erhalten. Wir dürften wohl nicht fehlgehen, wenn wir in Analogie hierzu annehmen, dass auch gegen die Einwirkung von geringeren Beimengungen von reinem Hämoglobin das CO_2 -freie Serum dank seinem Puffergehalt erfolgreich Widerstand leisten kann. Darauf deuten ja auch die oben erwähnten mit Blutkörperchen angestellten Versuche Nr. 108, 115. Bis auf weiteres aber müssen wir wegen technischer Schwierigkeiten auf exakte zahlenmässige Beweise über den Einfluss von reinem Hämoglobin auf die Reaktion des Serums in den besprochenen Reaktionsgebieten pH 8—9 verzichten.

Wenn wir noch zum Schluss einen Überblick über unsere Versuche werfen wollen, so fällt uns gleich ins Auge, dass die Blutkörperchen in Hinsicht auf ihre eigene Reaktion im Blute ein Reich für sich bilden, indem sie isoliert saurer reagieren, als das Gesamtblut, ganz einerlei, ob die Bestimmung bei geringerem oder grösserem CO_2 -Druck (z. B. zwischen 0—40 mmHg) vorgenommen werden. Von den untersuchten Blutkörperchen zeigten stets die fötalen d. h. aus dem Nabelschnurblute gewonnenen die grösste Wasserstoffionenkonzentration. Für die Blutkörperchen des Fötus und des eben geborenen Kindes scheint nach alledem eine ausgesprochene Neigung zur Azidose, wenn man sich so ausdrücken will, charakteristisch zu sein. Für das Blut und für die verschiedenen Gewebe (Muskel, Gehirn, Leber usw.) der Neugeborenen und vor allem der Frühgeburten habe ich bereits früher diese starke Neigung zu auffallend hohen Wasserstoffionenkonzentrationen, zur »Azidosis«, festgestellt. Der »sauerste« Wert pH der wohl je beim lebenden Menschen im Blute festgestellt worden ist, fand sich z. B. unmittelbar vor dem Tode bei einer kleinen

Frühgeburt, 960 gr, die im Alter von 19 Tagen an Enteritis starb. (Fall 54 der »Azidosiestudien«). Die Blutkörperchen des Fötus und des Neugeborenen scheinen auch in bezug auf die Labilität der Reaktion eine Ausnahmestellung einzunehmen, indem die Selbstsäuerung viel leichter bei ihnen als bei anderen Menschen auftritt.

Bereits auf Grund dieser Beobachtungen sind wir berechtigt zu der Behauptung, dass alle Zellen des fötalen Organismus einschliesslich der Blutzellen in bezug auf ihre Reaktion und auf ihre Säureproduktion in einem ausserordentlich labilen, zur Azidosis neigenden Zustand sich befinden, in einem Zustand, der allerdings im extrauterinen Leben in einigen wenigen Tagen verschwinden kann. Da nun bekanntlich die Anzahl der roten Blutkörperchen beim Neugeborenen, vor allem gleich bei der Geburt bedeutend grösser ist (Mittel 5,8 Mill. am ersten Lebenstage, SLAWIK) als im späteren Alter, so bilden diese Blutkörperchen infolge ihrer »saureren« Eigenreaktion und infolge ihrer starken Neigung zur Säuerung eine »heimliche »Azidosequelle« im Organismus der Neugeborenen. Sie können demnach auch als versteckte Träger der »azidotischen Konstitution« der Neugeborenen betrachtet werden. Bereits beim gesunden Neugeborenen wird so ein grösserer Teil der im Serum befindlichen Puffer durch die zahlreicheren Blutkörperchen mit Beschlag belegt, als bei älteren Kindern. Auf diese Weise können wir nun leicht verstehen, wie bei pathologischen Zuständen gerade bei Neugeborenen und bei Frühgeburten leicht so grosse Veränderungen sogar in der aktuellen Blutreaktion auftreten können.

Hand in Hand mit der Anzahl der Blutkörperchen geht beim gesunden Neugeborenen der Hämoglobingehalt. In Reaktionsgebieten, die in der Nähe seines isoelektrischen Punktes (pH ca. 7,0) liegen, spielt das Hämoglobin als Reaktionsregulator neben den Elektrolyten des Serums und der Blutkörperchen nur eine untergeordnete Rolle. Dagegen scheint im Reaktionsgebiet des entgasten Blutes (pH ca. 8—9) auch das Hämoglobin am Zustandekommen der Blutreaktion als schwache Säure aktiv beteiligt zu sein, wie dies bereits HASSELBALCH betont hat.

Kleine Hämoglobinbeimengungen scheinen doch keine nennenswerte Verschiebung der Reaktion des CO_2 -freien Serums hervorrufen zu können. Da nun bekanntlich auch bei den schwersten Ernährungsstörungen und bei Intoxikation nur ganz geringe Schwankungen des Hämoglobin- und des Wassergehalts (2—3 %) des Blutes vorkommen, wie dies z. B. ROMINGER gezeigt hat, so können wir bei systematischen Untersuchungen diesen Faktor ausser Acht lassen, und aus dem Verhalten des CO_2 -freien Blutes (= der CO_2 -Regulationsbreite) bei einem und demselben Kind Rückschlüsse auf das Vorhandensein und den Grad der Acidose ziehen.

Auch bei Neugeborenen und bei Frühgeburten ändert sich der Hämoglobingehalt, doch im Allgemeinen nur so langsam, (SLAWIK, LANDÉ), dass die Unterschiede, die ich in der Reaktion des CO_2 -freien Blutes gleich bei der Geburt und in den nächsten Tagen bei einem und demselben Kind (z. B. Fall 49 meiner »Azidosestudien«) nachgewiesen habe, nicht auf eine Änderung des Hämoglobingehaltes, sondern aller Wahrscheinlichkeit nach auf eine Steigerung oder Verminderung der Azidose zurückgeführt werden müssen.

Ausserdem deuten die oben in der Tabelle 1 angeführten Versuche Nr. 36, 37, 49, 52 usw. darauf hin, dass nicht nur das CO_2 -freie Nabelschnurblut sondern auch das entsprechende Serum tatsächlich eine etwas grössere Wasserstoffionenkonzentration aufweist, als das Serum von den gleichen Kindern einige Tage, — ja sogar — schon einige Stunden später.

Es ist besonders interessant, in diesem Zusammenhange auf eine Angabe von SCHIFF hinzuweisen; er fand nämlich den Aschengehalt des Blutes bei Neugeborenen am ersten Tage bedeutend grösser (1,61 %) als an den folgenden Tagen (2. Tag 1,27 %, 3. Tag 1,16 % usw.). Dieser grössere Aschengehalt des Blutes am ersten Tage kann nicht auf einer Wasserverarmung des Blutes beruhen. Sie müsste nach den refraktrometrischen Untersuchungen von ROTT in den folgenden Tagen erst recht eine Steigerung des Aschengehaltes hervorrufen, und nicht eine Verminderung, wie dies aus den Zahlen von SCHIFF hervorgeht.

Wir können vielmehr die Angaben von SCHIFF als Beweis dafür anführen, dass das Blut des eben geborenen Kindes nicht nur in Bezug auf den Hämoglobingehalt, sondern auch in Bezug auf seinen Gehalt an Mineralstoffen sich anders verhält als das Blut im späteren Lebensalter. Die bereits erwähnten Untersuchungen von EDELSTEIN und dem Verf. deuten in dieselbe Richtung. Aus ihnen ging hervor, dass der Gehalt an diffusiblen Salzen im fötalen Serum (Nabelschnurblut) in der Regel grösser ist als im Serum der entsprechenden Mütter.

Nun habe ich im entgasten Serum aus dem Nabelschnurblute im Allgemeinen etwas höhere Werte für die Wasserstoffionenkonzentration gefunden als im Serum von Schwangeren, die ja bereits nach HASSELBALCH eine Blutazidose zeigen sollten. Alles dies deutet darauf hin, dass der Organismus eines eben geborenen Kindes neben der starken Neigung zur Azidose auch gewisse Merkmale einer azidotischen Konstitution aufweist.

Zusammenfassung:

Blutkörperchen aus dem Nabelschnurblute zeigen eine etwas höhere Wasserstoffionenkonzentration als die einige Tage alter Neugeborenen, diese wieder etwas höhere Werte als schwangere Frauen.

Mit Saponin hämolysierte Blutkörperchen zeigen höhere Wasserstoffionenkonzentration als intakte. Auch hier findet man für Blutkörperchen aus dem Nabelschnurblute die höchsten Wasserstoffionenkonzentrationen.

Im entgasten oder CO₂-freien Zustande zeigen Nabelschnur-, Neugeborenen- und Schwangerenblutkörperchen sowohl im intakten wie im hämolysierten Zustande ziemlich gleiche Werte.

Dies steht aller Wahrscheinlichkeit nach damit im Zusammenhang, dass in den alkalischen Reaktionsgebieten — um p_H 7,6—7,7 herum — die hier in Frage kommen, das Hämoglobin anfängt, sich in merkbarer Weise an der Regulationsfunktion zu beteiligen.

Die Alkaleszenz des CO₂-freien Serums wird durch Beimengung von CO₂-freien Blutkörperchen herabgesetzt; je grösser die Beimengung um so grösser die Herabsetzung.

Kleinere Schwankungen im Blutkörperchen und Hämoglobingehalt, wie sie während akuter Erkrankungen vorkommen, üben anscheinend keinen nennenswerten Einfluss auf die Reaktion des CO₂-freien Blutes aus.

Ob dieser die Alkaleszenz herabsetzende Einfluss in den Reaktionsgebieten um pH 7,5—9 herum hauptsächlich vom Hämoglobin abhängt, konnte nicht erwiesen werden, da Versuche mit reinem Hämoglobin an technischen Schwierigkeiten scheiterten.

Im entgasten oder CO₂-freien Serum aus dem Nabelschnurblute wurde im Mittel eine etwas höhere Wasserstoffionenkonzentration als im Blute von einigen Stunden, resp. Tage alten Neugeborenen gefunden. In Serum von Schwangeren war die Wasserstoffionenkonzentration im Durchschnitt noch ein wenig niedriger als bei den Neugeborenen.

Diese Befunde sowohl an intakten wie an hämolysierten Blutkörperchen als auch am CO₂-freien Serum zeigen nach alledem, dass man im Blute vor allem des eben geborenen Kindes im Vergleiche zu Schwangeren gewisse Differenzen in Bezug auf die Reaktion und sonstiges Verhalten nachweisen kann, welche auf eine Azidotische Labilität deuten.

Wird sind demnach berechtigt, von einer azidotischen Konstitution oder richtiger von einer »Azidosebereitschaft des Neugeborenen« zu sprechen.

Charlottenburg, Kaiserin Auguste Victoria-Haus.

Literaturverzeichnis:

- BARCROFT: The respiratory function of the blood. Cambridge 1914.
- CREVELD, VAN: Über die Chlorverteilung im Blute. Biochemische Zeitschr. **123**: 304, 1921.
- EDELSTEIN und YLPPÖ: Übergang der sogenannten diffusiblen Serumsalze durch die Placenta von der Mutter auf das Kind. Zeitschr. f. Kinderheilk. **27**: 79, 1920.
- FRIDERICHSEN: Om acidose hos spæde born. Dissertation Kopenhagen 1923.
- GYÖRGY: Neuere Anschauungen auf dem Gebiete der Tetanielehre. Zentralbl. f. d. ges. Kinderheilk. **14**: 1—19, 1923.
- : Neuere Anschauungen auf dem Gebiete der Rachitislehre. Zentralbl. f. d. ges. Kinderheilk. **15**: 1—17 u. 49—63, 1923.
- HAMBURGER: Osmotischer Druck und Ionenlehre. Wiesbaden 1904.
- HASSELBALCH und GAMMELSTOF: Die Neutralitätsregulation des graviden Organismus. Biochem. Zeitschr. **68**: 206, 1915.
- HASSELBALCH: Die Berechnung der Wasserstoffzahl des Blutes aus der freien und gebundenen Kohlensäure desselben und die Sauerstoffbindung des Blutes als Funktion der Wasserstoffzahl. Biochem. Zeitschr. **78**: 112, 1917.
- : Über die wahre Natur der acidotischen Konstitution des Neugeborenen. Biochem. Zeitschr. **80**: 251, 1917.
- HÖBER: Klinische Anwendung der Gaskettenmethode zur Bestimmung der Blutreaktion. Deutsche Med. Wochenschr. **43**: 551, 1917.
- JARLÖV: Syre-Baseligevaegten i det menneskelige Blod. Dissert, Kopenhagen 1919.
- KRASEMANN: Blutalkalescenz-Untersuchungen bei gesunden und kranken insbesondere intoxizierten Säuglingen. Jahrb. f. Kinderheilk. **97**: 85, 1922.
- LANDÉ: Beitrag zur Hämatologie, Ätiologie und Therapie der Frühgeburtenanämie. Zeitschr. f. Kinderheilk. **22**: 295, 1919.
- LEICHTENSTERN: Untersuchungen über den Hämoglogehalt. Leipzig 1878. Zit. nach Hasselbalch. Biochem. Zeitschr. **80**.
- LOEWY: Die Gase des Körpers und der Gaswechsel. Handbuch der Biochemie. IV, 1, 10, 1911.
- LUCAS, DEARING und HOOBLE: Blood studies in the newborn. Arch. of pediatr. **38**: 396, 1921. Zit. nach Zentralbl. f. d. ges. Kinderheilk. **12**: 372, 1922.
- MEIER, KLOTILDE: Blutreaktion und Blutkörperchenvolumen. Biochem. Zeitschr. **133**: 67, 1922.
- MICHAELIS und TAKAHASCHI: Die isoelektrischen Konstanten der Blutkörperchenbestandteile und ihre Beziehungen zur Säurehämolysen. Biochem. Zeitschr. **29**: 439, 1910.

- NAUNYN: Der Diabetes mellitus. 2. Aufl. Wien: Hölder 1906.
- NOVAK, LEIMDÖRFER und PORGES: Über CO_2 -Spannung des Blutes in der Gravidität. Zeitschr. f. klin. Med. **75**: 301, 1912.
- ROMINGER: Ueber den Wassergehalt des Blutes des gesunden und des ernährungsgestörten Säuglings. Zeitschr. f. Kinderheilk. **26**: 23, 1920.
- RONA und YLPPÖ: Über den Einfluss der Wasserstoffionenkonzentration auf die O_2 -Dissoziationskurve des Hämoglobins. Biochem. Zeitschr. **76**: 187, 1916.
- ROTT: Beitrag zur Wesenserklärung der physiologischen Gewichtsabnahme des Neugeborenen. Zeitschr. f. Kinderheilk. **1**: 43, 1911.
- SCHADE: Die physiologische Chemie in der inneren Medizin. Leipzig. Steinkopf 1911.
- SCHIFF: Beiträge zur Chemie des Blutes der Neugeborenen. Jahrb. f. Kinderheilk. **64**: 409, 1906.
- SEHAM: The acidotic state of normal new-borns. Amer. Journ. of Diseases of Children. **18**: 42, 1919.
- SLAWIK: Studien über die physiologischen Verhältnissen des Blutes beim Neugeborenen. Zeitschr. f. Kinderheilk. **25**: 212, 1920.
- STENSTRÖM: Studien über den Säuregehalt des Blutes und des Harns bei Säuglingen mit chronischer Ernährungsstörung. Acta paediatrica **1**: 381, 1922.
- TIGERSTEDT: Lehrbuch der Physiologie. 8. Aufl. Leipzig. Hirzel 1915.
- YLPPÖ: Neugeborenen-, Hunger- und Intoxikationsacidosis. Zeitschr. f. Kinderheilk. **14**: 268, 1916, und Monographie Springer 1916.

Ein Beitrag zur Frage der Pathogenese des Diabetes insipidus.

Von

LEIF SALOMONSEN.

Seitdem der Diabetes insipidus 1794 von J. P. FRANK vom Diabetes mellitus als eine selbständige Krankheit unterschieden wurde, ist die Pathogenese dieses Leidens ein sehr strittiges Thema gewesen, das immer wieder die Veranlassung zu neuen eingehenden Untersuchungen geworden ist. Besonders die letzten Jahrzehnte haben in dieser Beziehung zahlreiche Beiträge geliefert, und wenn auch die alte Definition der Krankheit: »Eine primäre Polyurie mit niedrigem spezifischem Gewicht und ohne Glykosurie« immer noch zu Recht besteht, haben doch die Arbeiten der letzten Jahre diese Definition erheblich vertieft und die Frage nach der Pathogenese des Leidens ihrer Lösung näher gebracht.

Der erste, der in die Pathogenese der Krankheit mit tieferem Blick zu dringen schien, war TALLQVIST, der 1903 auf die Unfähigkeit der Niere, den Harn zu konzentrieren, hinwies, während es ERICH MEYER zwei Jahre später vorbehalten war, hierfür die nähere, wissenschaftlich begründete Grundlage zu schaffen. Diese Arbeiten vertieften die Definition mit dem scheinbar sehr wesentlichen Moment, dass *die Polyurie ihre Ursache in der Konzentrierunfähigkeit der Niere habe*: um die festen Harnbestandteile auszuschcheiden, sind abnorm grosse Wassermengen erforderlich. Diese Auffassung erfreute sich

sofort allgemeinen Anschlusses. Plötzlich schien Klarheit in das vordem so rätselhafte Krankheitsbild zu kommen. Man fand hier eine natürliche Erklärung des Umstandes, dass das spez. Gewicht des Harns, trotzdem der Organismus durch Kochsalz belastet oder die Wasserzufuhr durch Durstversuche behindert wurde, sich so niedrig hielt; ferner eine natürliche Erklärung der therapeutischen Beobachtung, dass kochsalz- und eiweissarme Kost die Symptome abschwächten. Mit einzelnen Vertiefungen hat sich diese Auffassung behauptet und ist bekanntlich heutigen Tages noch die herrschende.

Und doch ist diese TALLQVIST-MEYER'sche Theorie keineswegs widerspruchlos dagestanden, und es mag fast merkwürdig erscheinen, dass sie den vielen, auf sie gerichteten Angriffen so hartnäckig standgehalten hat, Angriffen, die zur Genüge dargetan haben, dass eine Funktionsstörung der Nieren in Gestalt einer geschädigten oder aufgehobenen Konzentrationsfähigkeit nicht zwanglos als die Erklärung der Polyurie und des niedrigen spez. Gewichts aufrechterhalten werden kann.

Diese an sich schon seltne Krankheit müsste in dem Falle eine noch stärkere Begrenzung erfahren, da von verschiedenen Seiten zugegeben wird, dass es unter den wirklich echten Fällen von Diabetes insipidus auch einige gibt, die konzentrieren können. KREHL, ein objektiver Autor, betont, dass dies ausser Zweifel stehe. Auch andre Forscher müssen dies zugestehen, so muss MOTZFELDT zu dem Begriff »relative Konzentrationschwächung« greifen.

Schon hierdurch wird die Grundlage der Theorie sofort etwas gelockert. Noch bei weitem grösserer Wert muss aber einem andern, von der Opposition geltend gemachten Moment beigelegt werden, dass nämlich die Konzentrationschwächung, selbst in den Fällen, wo sie vollständig zu sein scheint, *nur scheinbar ist*. Die Konzentrationsfähigkeit liegt unter der starken Diurese verborgen, sie kann aber umso weniger als herabgesetzt bezeichnet werden, als die Niere des Diabetes insipidus-Kranken eine bei weitem grössere Konzentrationsarbeit leistet als die des Normalen. Wenn z. B., wie in einem von

FORSCHBACH und WEBER untersuchten Fall, der Chlorgehalt des Harns nach Kochsalzbelastung von 0,038 % bis auf 0,28 % steigt, so scheint allerdings 0,28 % einen abnorm niedrigen Wert darzustellen, und doch bedeutet, wie diese Autoren hervorheben, dieser Anstieg eine Zunahme an Chlorgehalt des Harns von 637 %, also einen gewaltigen Anstieg, weit höher als derjenige, den eine entsprechende Kochsalzgabe im Harn eines Normalen erzeugt. Man darf nämlich nicht nur den absoluten Wert, den der Salzprozent erreicht, berücksichtigen, da dieser wegen der hohen Diurese notgedrungen immer niedrig sein muss. Man muss die *relative* Zunahme der Konzentration betrachten.

Dieser Anschauung ist nach und nach eine Reihe von Forschern beigetreten, deren Befunden gemäss die relative Konzentrierfähigkeit in bezug sowohl auf NaCl als auf Harnstoff, der normalen vollkommen gleichsteht.

E. MEYER und LESCHKE haben versucht einzuwenden, dass es sich weniger um die beeinträchtigte Fähigkeit der elektiven Konzentration der einzelnen Stoffe handle, als vielmehr um die mangelhafte Konzentration des Harns in seiner Gesamtheit. Steigere sich die Konzentration *eines* Stoffs, so geschehe dies auf Kosten anderer Harnbestandteile, deren Konzentration dann abnähme. Für die Konzentrierfähigkeit sei allein die Bestimmung des Gefrierpunkts und des spez. Gewichts massgebend, und diese hielten sich bei Diabetes insipidus auf konstanter Höhe.

Hiergegen ist aber geltend gemacht worden, erstens, dass die Konzentrationsabnahme anderer Harnbestandteile durchaus nicht konstant sei, oft hielte sich deren Konzentration unverändert; zweitens könnten spez. Gewicht und Gefrierpunkt, wenn sie auch nur kleinste Veränderungen erlitten, keineswegs als konstant angesehen werden. Es sei nicht die aufgehobene Konzentrierfähigkeit, sondern die hohe Diurese an sich, wodurch die Geringfügigkeit der Schwankungen notwendigerweise bedingt würde (HECHT).

Wie zahlreiche Versuche bewiesen, befreien sich ja auch die Diabetes insipidus-Kranken, ebenso wie normale Personen,

sehr oft von einer Kochsalzzugabe durch erhebliche Erhöhung des Chlorprozents im Harn und *nicht durch nachweisbare Erhöhung der Tages- und Nachtharnmenge*. Andererseits gibt es wiederum Fälle, wo eine Konzentrationssteigerung weniger stark zutage tritt und wo die Kochsalzausscheidung unter zunehmender Diurese erfolgt. In diesen Fällen nun hat man eine wesentliche Bestätigung der Annahme gesehen, dass der Krankheit eine Konzentrierunfähigkeit zugrunde liege. Hierbei hat man jedoch, wie FORSCHBACH und WEBER bemerken, nicht beachtet, dass dasselbe bei normalen Personen der Fall ist. Diese scheiden eine Kochsalzzulage unter Steigerung der Harnkonzentration aus, ebenso oft aber bei gleichbleibender Konzentration unter zunehmender Diurese (SCHLAYER und TAKAYASU, KREHL).

Diese Überlegungen haben die Grundfesten der TALLQVIST-MEYER'schen Theorie in hohem Masse erschüttert, und immer stärker hat die Vermutung Platz gegriffen, dass der Polyurie und dem niedrigen spez. Gewicht etwas anderes als die geschädigte Konzentrierfähigkeit zugrunde liegen müsse. Und fast einstimmig hat sich nun die Opposition um die zum erstenmal von H. STRAUSS vorgebrachte Auffassung gesammelt, dass für den Diabetes insipidus eine renale Hydrorrhoe verantwortlich sei, dass mit andern Worten, *die gesteigerte Wasserausscheidung das Primäre sei*, während das niedrige spez. Gewicht des Harns statt die Krankheit zu bedingen, vielmehr als *eine sekundäre Folge der Polyurie* anzusprechen sei. Die Sache wird umgestülpt: nicht wegen der mangelhaften Konzentrierfähigkeit der Niere tritt die Harnflut auf, sondern weil die Niere so viel Wasser ausscheidet, verringern sich Konzentration und spez. Gewicht. Die Niere *hat* noch ihre Konzentrierfähigkeit, sie kann sie nur nicht entfalten.

In der Universitäts-Kinderklinik ist ein Fall von Diabetes insipidus zur Untersuchung gekommen, und die Ergebnisse dieser Untersuchungen scheinen die oben dargelegte Auffassung zu stützen.

Der Patient war ein 10-jähriger Knabe aus gesunder Familie. Er ist früher immer gesund gewesen.

Zwei Monate vor der Aufnahme begann er, ohne nachweisbare Ursache, von Durst gequält zu werden, und es trat häufigeres Harnlassen als früher ein. Diese Symptome nahmen in der ersten Zeit stark zu, tagsüber musste er fast stündlich den Harn entleeren und nachts mehrmals aufstehen. Er trank alles ihm Erreichbare.

Nach etwa 14 Tagen wandte man sich an den Arzt, der am Harn nichts Pathologisches fand. Patient wurde auf kochsalz- und fleischarme Kost gesetzt, worauf angeblich etwas Besserung eintrat.

Patient war während der Krankheit ein wenig blass und mager geworden und fühlte sich etwas müde. Im übrigen machte er nicht den Eindruck, krank zu sein, er ging wie früher in die Schule und bewegte sich wie sonst im Freien. Er klagte niemals über Schmerzen.

Bei der Aufnahme sah er gut aus, mittlerer Ernährungszustand. Die physikalische Untersuchung ergab nichts Pathologisches. W. R. ÷. Bei der Augenuntersuchung normales Verhalten beider Augen. Am Röntgenogramm nichts abnormes. Blutzucker war nüchtern normal. Phenolsulphophtalein = 67 %.

Der Harn war hell und klar, enthielt weder Zucker noch Albumin. Das spez. Gewicht hielt sich während des Aufenthaltes in der Anstalt mit kleineren Schwankungen nach oben und unten zwischen 1.004 und 1.007, war aber niemals höher als 1.010. Die Diurese betrug etwa 4—5.000 ccm. Trinkmengen in entsprechender Höhe.

Kochsalzbelastungsversuche erhöhten das spez. Gewicht nicht über 1.006.

Bei Durstversuchen von über 8 1/2 Stunden Dauer wurden 1 1/2 Liter Flüssigkeit ausgeschieden. Das spez. Gewicht betrug zu Anfang des Versuchs 1.004, am Schluss 1.005. Die Eiweisskonzentration des Bluteserums stieg bis auf 8,6 %.

Nach Pituitrin trat eine merkbare Verminderung der Diurese ein, und das spez. Gewicht stieg bis auf 1.019.

Nach diesen Versuchen war die Diagnose gesichert: ein echter genuiner Diabetes insipidus ohne nachweisbare pathologische Ursache. Eine primäre Polydipsie war auszuschliessen.

Die Chlorausscheidung.

Man beabsichtigte nunmehr, die *Schnelligkeit* zu bestimmen, mit der unser Diabetes insipidus-Patient sich von einer bestimmten, pr. os zugeführten Kochsalzmenge befreien konnte. Im Anschluss an die TALLQVIST-MEYER'sche Theorie sollte gemäss den LICHTWITZ'schen Untersuchungen vor allem die Ausscheidung des Kochsalzes erschwert sein, dagegen die Absonderung anderer Harnbestandteile, wie Stickstoff und Phosphor, einigermaßen normal erfolgen. Man musste demnach erwarten, dass diese erschwerte Ausscheidung, verglichen mit den Befunden bei Normalen, in einem etwas verzögerten Auftreten des Chlors im Harn zutage treten würde. In überraschender Weise zeigte sich jedoch das umgekehrte Verhalten. Unser Diabetes insipidus-Patient schied das Salz erheblich schneller als die normale Versuchsperson aus.

Als normale Versuchsperson hatte man einen etwa gleich-alterigen Patienten gewählt, der wegen eines Knieleidens aufgenommen war, und dessen Wasser-Salzstoffwechsel als vollkommen normal anzusehen war. Es wurde den beiden Kindern dieselbe Kost verabreicht und sie wurden zu gleicher Zeit untersucht. Ich bin mir durchaus bewusst, in wie hohem Masse hier der Zufall mit einspielen kann und wie wenig man im Grunde auf eine isolierte Beobachtung bauen darf. Ein Gewähr für die Richtigkeit des Ergebnisses liegt für mich doch in dem Umstand, dass eine wiederholte Untersuchung genau die nämlichen Befunde ergab.

Man kann sich auch durch einen Blick in die Literatur bald davon überzeugen, dass es sich im ganzen genommen, bei Diabetes insipidus nicht um eine *verzögerte* Chlorausscheidung handelt. Nach den zahlreichen Tabellen über den Chlorprozenten des Harns nach Kochsalzbelastung lässt sich leicht berechnen, dass die absolute NaCl-Ausscheidung mit tadelloser Schnelligkeit erfolgt.

In der untenstehenden Tabelle sind die Einzelheiten des Versuchs niedergelegt:

Tabelle I.

Normal.

	Gew.	Flüssig- keitszu- fuhr	Diurese	Spez. Gew.	NaCl im Harn		NaCl im Blut- serum	Eiweiss- konz. im Blutserum ¹	
					%	Gr.			
10 Uhr	36050	250		1024	1.17		0.603	8.62	10 Uhr: 5 Gr. NaCl
11 "		200	40	1025	1.27	0.50	0.682	7.96	11.30 } Ungesalz. Butter, Brot, 350 Gr. unges. Gersten- suppe
12 "		200	35	1026	1.84	0.47	0.651	7.38 (12.30)	
1 "		200	125	1011	0.43	0.54	0.685		
2 "		200	300	1005	0.29	0.87	0.676	7.99	
3 "		100	250	1006	0.34	0.85	0.690	7.93	
4 "	36500		75	1015	0.75	0.46	0.618	7.74	
		1150 + 350 1500	825			3.69			

Diabetes insipidus.

10 Uhr	28650	250		1004	0.25		0.651	8.06	10 Uhr: 5 Gr. NaCl
11 "		200	200	1003	0.25	0.50	0.676	7.84	11.30 } Ungesalz. Butter, Brot, 270 Gr. unges. Gersten- suppe
12 "		200	250	1005	0.27	0.68	0.662	7.53 (12.30)	
1 "		200	400	1006	0.28	1.12	0.673		
2 "		200	450	1005	0.27	1.22	0.667	8.08	
3 "		200	250	1002	0.28	0.70	0.676	7.81	
4 "	28800		425	1004	0.27	1.15	0.659	7.87	
		1250 + 270 1520	1975			5.37			

¹ Die Eiweissbestimmungen wurden unter genau denselben Untersuchungsbedingungen und zur nämlichen Tageszeit an einem der Nachtage gemacht.

Für die Chlorbestimmungen des Harns ist das VOLLHARDT-HARWEY'sche Verfahren in Anwendung gebracht, für die NaCl-Bestimmungen des Blutserums ein von S. RUSNYÁK angegebenes Verfahren, und für die Bestimmung der Eiweissmenge des Blutserums das refraktometrische Verfahren.

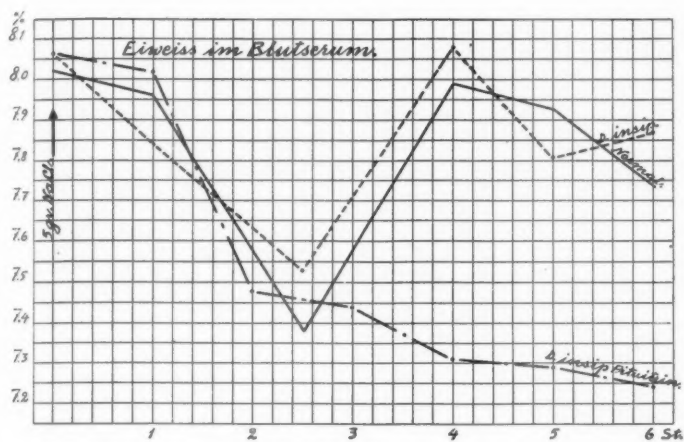
Die untenstehenden Kurven dienen zur Veranschaulichung der Tabelle. Die ausgezogene Linie gibt das Verhalten des Normalen, die punktierte das Verhalten des Diabetes insipidus-Kranken an. Die strich-punktierte Linie bezeichnet das Verhalten dieser Letzteren nach Pituitrin, ein Sachverhalt, der weiter unten zur Besprechung kommt.

Es fällt sofort in die Augen, welch wesentlicher Unterschied in der Reaktionsweise dieser beiden Versuche besteht. Während die normale Versuchsperson Wasser zurückhält, sondert der Diabetes insipidus-Patient erheblich mehr als die ihm zugeführte Flüssigkeit ab. Es tritt ferner zutage, dass das spez. Gewicht und der prozentuale Gehalt des Harns an Chlor bei dem Kranken viel niedriger und geringeren Schwankungen unterworfen ist als beim Normalen. Dies scheint nun in recht gutem Einklang mit der hergebrachten Theorie über die Konzentrierunfähigkeit der Niere und den starken Flüssigkeitsbedarf zwecks Chlorausscheidung zu stehen.

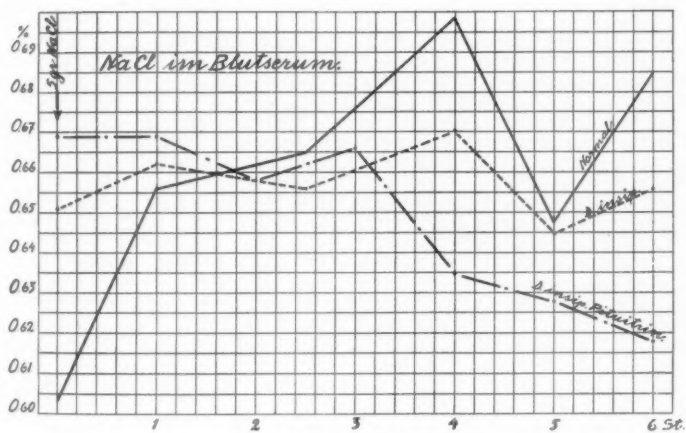
Diese Übereinstimmung wird aber hinfällig, sobald man die weit schnellere absolute Chlorausscheidung des Diabetes insipidus-Kranken mit in Betracht zieht.

Die Voraussetzung der TALLQVIST-MEYER'schen Theorie ist die erschwerte Kochsalzausscheidung, es sollte mit andern Worten eine Art Nierenundurchlässigkeit für Chlor bestehen. Hier könnte man versucht sein, Parallelen zwischen dieser Krankheit und der chronischen Nephritis zu ziehen. Ebenso wie der Nephritiker NaCl retiniert und nun mit Ödemen zu kämpfen hat, sollte auch beim Diabetes insipidus als Glied des Krankheitsbildes eine generelle Kochsalzaufspeicherung in den Geweben und damit eine starke Wasserretention eingehen. Ferner sollte eine kompensatorische Chlorabsonderung durch Schweiss und Gedärme zu erwarten sein¹, und nach Kochsalz-

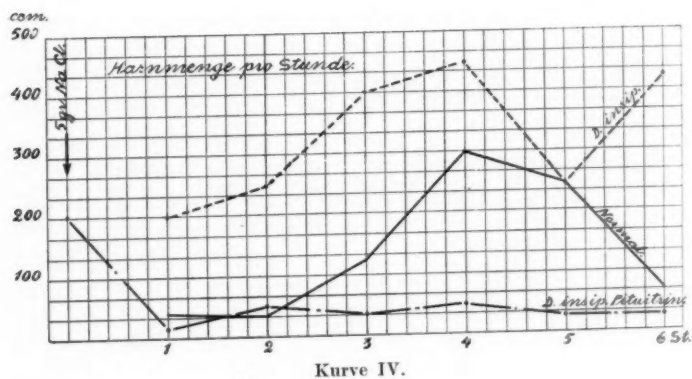
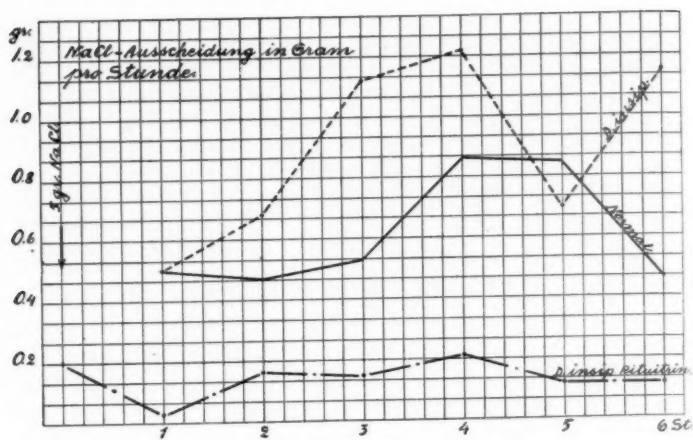
¹ Ob in dieser Beziehung umfassendere Untersuchungen vorgenommen sind, ist mir unbekannt. Ein von A. NORGÅRD untersuchter Fall zeigte



Kurve I.



Kurve II.



belastung sollte eine Verzögerung der Chlorausscheidung eintreten.

Aber nichts von alledem geschieht. Es findet nicht nur keine Kochsalzretention statt, sondern vielmehr eine beschleunigte Kochsalzausscheidung. *Es ist unvereinbar mit dieser Theorie, dass die Ausscheidung einer Kochsalzmenge forciert werden könnte, trotz der erheblichen Wasserausscheidung, die hierzu erforderlich wäre, trotz der Anstrengung, die dies den Nieren kosten muss und trotz der hieraus entstehenden Wasserverarmung des Organismus.*

In physiologisch natürlicher Weise scheinen sich diese rasche Salzausscheidung nur dann erklären zu lassen, wenn man die starke Diurese als das pathogenetisch Primäre im Diabetes insipidus betrachtet. Man wird dies verstehen, wenn man versucht, in das Verständnis des nach der Zufuhr von Kochsalz in Tätigkeit gesetzten wasserregulatorischen Mechanismus einzudringen.

Bei der normalen Versuchsperson hält sich die Diurese (vgl. die Tabelle S. 267) in den ersten Stunden, trotz reichlicher Flüssigkeitszufuhr, spärlich. Begründet ist dies in der gleichzeitigen Kochsalzzufuhr, die das Wasser im Organismus bindet:

In der Kurve I sieht man, wie die Eiweisskonzentration in den ersten Stunden als der Ausdruck einer Verdünnung des Blutes sinkt. Sobald das Kochsalz (in Gestalt einer hypertonischen Lösung) resorbiert ist, wird nämlich infolge der Isotoni des Blutes, Wasser aus dem Wasserdepot des Organismus zum Blut hingezogen, während sich das Salz in möglichst grossem Umfang in den Geweben ablagert. Hier steigt die Konzentration. Der Organismus bedarf des Wassers zur Verdünnung des zugeführten Kochsalzes und beschränkt daher die Wasserausscheidung. Hieraus ergibt sich die spärliche Diurese der ersten Stunden.

jedenfalls im Schweiss einen abnorm niedrigen Chlorwert; die Chlormenge des Kots war nicht gestiegen, auch die Ventrikelsekretion mit Bezug auf Salzsäure war normal.

Die Kurve II tut dar, wie der NaCl-Procent im Blutserum steigt, und der Organismus versucht nun, seiner Funktion, das zugeführte Kochsalz los zu werden, zu genügen. Indes bedarf das Kochsalz auch bei normalen Personen einer verhältnismässig grossen Wassermenge, um durch die Nieren zu gelangen (Finsen), und indem nun der Organismus bemüht ist, das Wasser zu behalten, *entstehen zwei entgegengesetzte Bestrebungen, denen er nicht gleichzeitig obliegen kann*. Dem Organismus bleibt nur erübrigt, sowohl Chlor als Wasser zurückzuhalten. Obwohl nun eine anhaltend steigende NaCl-Konzentration im Blutserum erfolgt, findet in den ersten Stunden eine verhältnismässig geringe Chlorausscheidung im Harn statt. Aus der Kurve III ist zu ersehen, dass die stärkere Chlorausscheidung erst in der 4. Stunde einsetzt, an dem Zeitpunkt nämlich, wo die Wasserzufuhr pr. os die eingeführten Salzmengen kompensiert hat und die Chlorausscheidung somit nicht mehr behindert wird. Gleichzeitig steigt die Diurese (Kurve IV), während das spez. Gewicht als Zeichen, dass nunmehr ein Überschuss an Wasser abgesondert wird, bis auf 1005 sinkt.

Auf dem Hintergrund dieser normalen Reaktionsweise muss man das Verhalten des *Diabetes insipidus*-Kranken betrachten. Hält man bei dieser Krankheit einen Defekt dieses wasserregulatorischen Mechanismus mit seiner starken Diurese für das pathogenetisch Primäre, ergibt sich die rasche Chlorausscheidung ohne weiteres als selbstverständlich. Der Kranke *vermag* nämlich nicht, so wie der Normale, seine Wasserausscheidung zu beschränken. Die Diurese verbleibt während der ganzen Zeit reichlich und damit fällt die Behinderung der Chlorausscheidung, über die der Normale verfügt, fort.

Pituitrin.

Im Pituitrin hat man einen Stoff kennen gelernt, der die verschiedenen Symptome des *Diabetes insipidus* in merkwürdiger Weise beeinflusst, einen Stoff, der in seiner Wirkung

sicherlich tief in die Pathogenese dieses Leidens eingreift. Viele Kliniker machen daher auch geltend, dass zu der sichern Diagnose: echter genuiner Diabetes insipidus *erforderlich* sei, dass Pituitrin im jeweiligen Falle vermöge, des spez. Gewicht zu heben und die Diurese zu beschränken.

Ungeachtet der zahlreichen Untersuchungen, die man dem Verhalten: Pituitrin—Diabetes insipidus schon gewidmet hat, meinten wir, es habe Interesse, unsern Patienten und unsre normale Versuchsperson einem erneuten Kochsalzbelastungsversuch zu unterziehen bei gleichzeitiger Verabreichung von $\frac{1}{2}$ ccm Pituitrin subkutan.

Das Ergebnis ist der Tabelle II entnehmen.

Bis vor wenigen Jahren herrschte bekanntlich die grösste Verwirrung in den Ansichten über die Wirkung des Pituitrins auf *normale* Menschen. Einige Forscher meinten, es wirke diuretisch, andre es beschränke die Diurese. Auch heute noch gibt es erhebliche Meinungsverschiedenheiten, wenn es gilt, die von diesem Mittel ausgehenden tiefer liegenden Wirkungen auf den Stoffwechsel zu deuten. Einigkeit herrscht jetzt insofern, als die Wirkung des Pituitrins auf Normale als diuresehemmend angesehen wird (VAN DEN VELDEN, MOTZFELDT, LESCHKE u. a.). Es lässt sich wohl auch mit Sicherheit annehmen, dass die diuresehemmende Wirkung irgend wie auf einer — doch primären — Beschränkung der Wasserausscheidung beruhe (OEHME u. a.). Hierfür sieht man einen entscheidenden Beweis in dem Umstand, dass die diuresehemmende Wirkung des Pituitrins nnr zutage tritt, wenn der Organismus mit Wasser belastet und die Niere somit als wasserregulierendes Organ tätig ist, während die Wirkung bei einer Niere, die nur als exkretorisches Organ fungiert, kaum wahrzunehmen ist (VEIL).

Dasselbe finden wir auch durch unsre normale Versuchsperson bestätigt. Wie ein Vergleich der Tabellen I und II zeigt, trat die diuresehemmende Wirkung erst in den letzten Stunden, als nämlich die Ausscheidung des Wasserüberschusses einsetzte, deutlich zutage.

Tabelle II.

Normal.

	Gew.	Flüssigkeitszufuhr	Diurese	NaCl im Harn		NaCl im Blutserum	Eiweisskonz. im Blutserum	
				%	Gr.			
10 Uhr	35950	200	(22)	1.03		0.644	8.02	10 Uhr: 5 Gr. NaCl + 1/2 cem Pituitrin
11 "		150	12	1.05	0.13	0.683	7.91	11.30 { Ungesalz. Butter, Brot, 350 Gr. unges. Gerstensuppe
12 "		150	30	1.08	0.32	0.658	7.89	
1 "			22	0.67	0.15	0.613	7.61	
2 "		150	30	0.65	0.20	0.641	7.59	
3 "		150	64	0.49	0.31	0.660	7.89	
4 "	36600		84	0.17	0.14	0.646	7.80	
		800 + 350 1150	242		1.25			

Diabetes insipidus.

10 Uhr	28200	200	(200)	0.10		0.669	8.06	10 Uhr: 5 Gr. NaCl + 1/2 cem Pituitrin
11 "		150	14	0.14	0.02	0.669	8.02	11.30 { Ungesalz. Butter, Brot, 270 Gr. unges. Gerstensuppe
12 "		150	50	0.33	0.17	0.658	7.48	
1 "		150	36	0.43	0.16	0.666	7.44	
2 "		150	50	0.41	0.21	0.635	7.31	
3 "		150	30	0.39	0.12	0.628	7.29	
4 "	28900		30	0.39	0.12	0.618	7.24	
		950 + 270 1220	210		0.80			

In sehr ausgesprochener Weise kam jedoch die Wirkung bei unserm Diabetes insipidus-Patienten zum Vorschein. Überblicken wir die Tabellen I und II, tritt uns die erhebliche Abnahme der Diurese entgegen. Während er im vorigen Versuch ohne Pituitrin mehr Wasser absonderte als ihm zugeführt wurde, beträgt jetzt die Wasserretention in der 6. Stunde 1 Liter. Ferner bemerken wir den prozentualen Anstieg des Chlorgehalts im Harn bei gleichzeitiger Abnahme der absoluten NaCl-Ausscheidung (beziehungsweise 5.37 Gr. und 0.80 Gr. ohne und mit Pituitrin). Das Verhältnis kommt in den Kurven III und IV, S. 270 zur Darstellung.

Diese drei Effekte: *erhöhte Konzentration des Harns, verminderte Diurese* und *Kochsalzretention* hat das Pituitrin. Nun meldet sich die Frage, wie entstehen diese Wirkungen des Pituitrins, mit andern Worten, wo im Organismus liegt der Angriffspunkt des Pituitrins.

Gemäss der TALLQVIST-MEYER'schen Theorie müsste angenommen werden, das Pituitrin beeinflusse die Konzentrierfähigkeit der Niere. Aber wie liesse sich dann die gleichzeitige Kochsalzretention erklären. Es liegt ein Widerspruch darin, dass das Pituitrin eine Zunahme der Chlorkonzentration des Harns bewirken und gleichzeitig die Chlorausscheidung hindern sollte. Diese Doppelwirkung könnte nur dann entstehen, wenn dem Pituitrin *zwei* Angriffspunkte im Organismus geboten würden, einer auf die Konzentrierfähigkeit der Niere, ein anderer in mehr genereller und unbestimmlicher Weise auf den NaCl-Stoffwechsel des Organismus, was eine aktive Kochsalzretention zur Folge hätte (VEIL).

Verlässt man aber die TALLQVIST-MEYER'sche Theorie und mit ihr diese, wie es scheint, recht gezwungene Erklärung des Verhältnisses, und nimmt man als Ursache des Diabetes insipidus eine pathologische Wasserausscheidung an, dann muss das Pituitrin seine Wirkung primär auf diese ausüben. Die Zunahme der Harnkonzentration wird dann eine nur sekundäre Erscheinung: wegen der Abnahme der Wasserflut vermag die Niere ihr Konzentrierfähigkeit zu entfalten. Und weil Wasser zurückgehalten wird, muss, wegen der Isotoni

des Organismus, gleichzeitig auch Kochsalz retiniert werden. Darum wird die Chlorausscheidung behindert.

In den Ergebnissen der während des Versuchs angestellten Blütenanalysen meine ich ebenfalls eine Bestätigung der Annahme zu finden, dass die primäre Wirkung des Pituitrins auf die Hemmung der Wasserausscheidung gerichtet ist. Man sieht aus der Kurve I, S. 269 wie die Eiweisskonzentration des Blutserums, statt in der 3. Stunde zu steigen, fortfährt zu sinken und zwar bis zu einem so niedrigen Wert wie 7.24 %. Wenn für den Diabetes insipidus-Kranken ein plötzliches Hemmnis für die ihm gewohnte Abgabe der Wasserflut entsteht, gibt sich die daraus folgende Aufdämmung des Wassers in einer Verdünnung des Blutes zu erkennen. Gemäss der TALLQVIST-MEYER'schen Theorie müsste die Ursache dieser Retention das aktive Zurückhalten von NaCl sein: Kochsalz wird zurückgehalten, und die Isotoni des Organismus fordert nun zu ihrer Aufrechterhaltung die Retention einer genau entsprechenden Wassermenge. Im Blut müsste man dann einen, wenn auch nicht erhöhten, so doch normalen und konstanten NaCl-Prozent finden.

Nun zeigt aber der Befund (Kurve II) ein gleichmässiges und ziemlich starkes *Sinken* des NaCl-Prozents. Trotz der gesperrten Chlorausscheidung, sinkt die NaCl-Konzentration des Blutes. Es gibt hierfür nur eine Deutung: die Flüssigkeitsausscheidung ist es, die *primär* gehemmt wird. Deshalb wird das Kochsalz zurückgehalten, doch wegen der starken Wasserretention nicht in solchen Mengen, dass das Niveau sich gleichbleiben kann.

Betrachtet man die Frage von diesem Gesichtspunkt aus und sieht die Wirkung des Pituitrins nur in der Hemmung der Wasserausscheidung und die beschränkte Chlorabgabe nur als ein Glied in den Bemühungen des Körperhaushalts, die Isotoni aufrechtzuerhalten, so sollte man auch erwarten, dass das Pituitrin keinen Einfluss übe auf die Ausscheidung von Stoffen wie Stickstoff, Kreatinin, Harnsäure u. s. w., die mit Bezug auf das osmotische Gleichgewicht keine nennenswerte Rolle spielen. Und eben dies findet sich bestätigt. S. M.

CLAUSEN hat eingehende Untersuchungen über die Wirkung des Pituitrins auf die Ausscheidung verschiedener Harnbestandteile angestellt, und ihm zufolge wird die Ausscheidung dieser organischen Bestandteile, während die Chlorabgabe stark behindert ist, gar nicht oder nur in geringem Masse beschränkt. Zu demselben Ergebnis gelangen eine Reihe anderer Forscher.

Ein andres Moment, das ebenfalls die Wasserausscheidung als den Angriffspunkt des Pituitrins anzugeben scheint, liegt in dem Befund LESCHKE's, dass nach Pituitrin eine kurze totale Anurie entstehen kann.

Wie oben erwähnt, meint man, dass die diuresehemmende Wirkung des Pituitrins bei normalen Personen auf einer primären Beschränkung der Wasserausscheidung beruhe. Dass eben dies auch im Diabetes insipidus der Fall wäre, dürfte wohl wahrscheinlich sein. Aber gemäss der TALLQVIST-MEYER'schen Theorie *kann keine Beschränkung der Flüssigkeitsausscheidung eine gesteigerte Harnkonzentration veranlassen*. Dies ist ja der Kernpunkt der Theorie Ihr zufolge müsste also der Angriffspunkt des Pituitrins in der Konzentrierfähigkeit der Niere liegen, und die Wirkung des Mittels in der Aufhebung der Konzentrierunfähigkeit bestehen, wodurch der Niere ihre normale Konzentrierkraft auf kurze Zeit zurückgegeben würde.

Wenn man nun sagen darf, dass die Wirkung des Pituitrins nicht unmittelbar auf die Konzentrierfähigkeit, sondern primär auf die Wasserausscheidung gerichtet ist, so *muss die TALLQVIST-MEYER'sche Theorie wiederum klein begeben und zwar mit Bezug auf die Erklärung einer der charakteristischen Erscheinungen des Diabetes insipidus*.

Diese Auffassung ist schon früher in der norwegischen Literatur zu Worte gekommen, indem LYDER NICOLAYSEN 1917 bemerkte: »Da es vermittels des Pituitrins in den meisten Fällen möglich scheint, eine Harnkonzentration zu erzielen, die dartut, dass es nicht die Konzentrierfähigkeit ist, die verloren ging, so lässt sich die Ansicht nicht mehr ver-

treten, in einer aufgehobenen Konzentrierfähigkeit das Kriterium eines Diabetes insipidus zu sehen».

Bedenkt man, welche Wirkung das Pituitrin auf den Stoffwechsel des Diabetes insipidus-Kranken und auf die Symptome, die diese Krankheit kennzeichnen, hat, so ist man versucht, den Angriffspunkt des Pituitrins auch für den eigentlichen Sitz der Krankheit zu halten. Ist es die Flüssigkeitsausscheidung, die vom Pituitrin beeinflusst wird, dann muss auch *die Flüssigkeitsausscheidung den Kern in der Pathogenese des Diabetes insipidus bilden.*

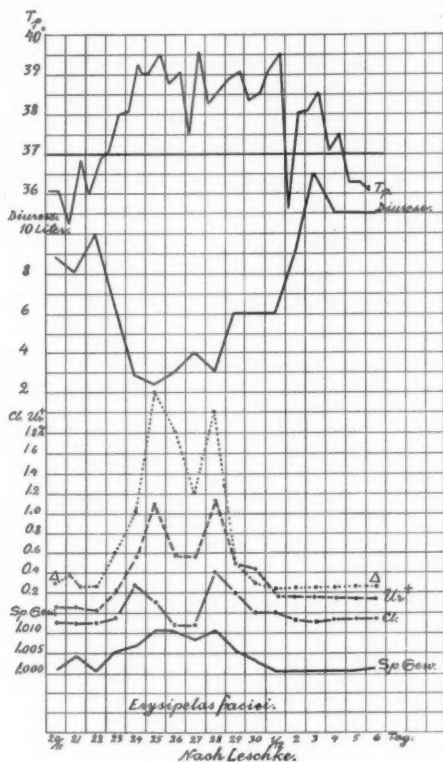
Fieber und Diabetes insipidus.

Zwei Faktoren sind es, die den Diabetes insipidus-Kranken zur Abgabe eines konzentrierten Harns bringen: *Pituitrin* und *Fieber*. Bei Fieberzuständen kann man oft Zeuge der eigentümlichen Erscheinung sein, dass die Diabetes insipidus-Niere ihrer Aufgabe als harnkonzentrierendes Organ vollkommen gewachsen ist und einen dunklen, spärlichen Fieberharn mit hohen spez. Gewicht ausscheidet.

Diese auffallende Veränderung ist sehr natürlich als eine recht eigentümliche Erscheinung angesehen worden — eben weil man meinte, die Krankheit beruhe auf einer geschwächten Konzentrierfähigkeit. In dem Falle musste man ja annehmen, dass der febrile Zustand die konzentrierende Kraft einer Niere wiederherstellen könne, wofür eine physiologische Erklärung sehr schwer zu erbringen wäre. Nirgends habe ich denn auch den Versuch einer solchen Erklärung finden können. ENGEL äussert sehr vorsichtig, dass die Fieberwirkung nervösen Ursprungs sein müsse. LESCHKE, dem die beistehende, sehr veranschaulichende Kurve entliehen ist, spricht von »dem Reiz, den das Fieber auf die Konzentrierfähigkeit ausübt«.¹

¹ Doch scheint an diesen Veränderungen nicht die erhöhte Temperatur an sich Schuld zu sein, da durchaus nicht jeder Fieberzustand den Diabetes insipidus in dieser Weise beeinflusst. Die Kurve zeigt auch die erneute Zunahme der Diurese, *ehe* die Temperatur zur Norm gesunken ist.

Hält man hingegen die gesteigerte Flüssigkeitsabsonderung für das Primäre und für den eigentlichen Kern des Diabetes insipidus, so lässt sich zwanglos die Erklärung darin



Kurve IV.

finden, dass das Fieber eine primäre Beschränkung der Flüssigkeitsabsonderung veranlasst.

Dass Fieberzustände bei normalen Personen eine verminderte Diuresis bewirken, dafür zeugt der spärliche, dunkle, konzentrierte Fieberharn. Zum Teil kann man die Fieberoligurie wohl dem erhöhten Flüssigkeitsverlust durch die Haut

zuschreiben; dass dies aber nicht immer die einzige Ursache ist, hat LEYDEN bewiesen, als er im Fastigium des Fiebers Gewichtserhöhung und Hydrämie als die Zeichen einer aktiven Zurückhaltung des Wassers im Organismus feststellte. Dasselbe kommt zum Ausdruck in der postkritischen Polyurie, die deutlich auf eine Wasserretention hinweist.

Diese febrile Wasserretention macht sich, aller Wahrscheinlichkeit nach, auch im Diabetes insipidus geltend. Das Wasser wird im Organismus zurückgehalten oder in höherem Masse durch die Haut abgesondert. Als Ergebnis zeigt sich, dass die *Diurese abnimmt und die harnkonzentrierende Kraft zutage tritt*. Die Kurve zeigt, wie die Diurese bei sinkendem Fieber zu höheren Werten als früher ansteigt, was eine vorausgehende Wasserretention unmittelbar anzuzeigen scheint.

Wenn sich nun auch rein theoretisch mancherlei Einwände gegen die TALLQVIST-MEYER'sche Theorie erheben lassen, so scheinen ihr einzelne praktische Erfahrungen doch wesentliche Stützpunkte zu bieten. Zunächst ist in dieser Beziehung die Wirkung der kochsalzarmen Kost auf die Krankheit zu nennen, ferner der eigentümliche Verlauf, den die mit einem Diabetes insipidus-Kranken angestellten Durstversuche nehmen.

Aber muss deshalb notgedrungen eine herabgesetzte Konzentrierfähigkeit der Niere bestehen? Sollte nicht die Erklärung einer primär erfolgenden Steigerung der Wasserausscheidung ebenso befriedigend sein?

Mit Bezug auf die Wirkung, den

die Kochsalzarme Kost

ausübt, so sind zunächst die in dieser Beziehung gemachten Erfahrungen sehr widerstreitend. In einzelnen Fällen unzweifelhaft echten Diabetes insipidus bewirkt diese Kost nur ein weiteres Abnehmen des Harns an spez. Gewicht und festen Bestandteilen, ohne dass dies von einer Beschränkung der

Diurese begleitet ist. So z. B. in unserm Fall, wo die Richtigkeit der Diagnose wohl kaum anzuzweifeln ist. Hier hatte die kochsalzarme Kost keinerlei Wirkung, trotzdem der Chlorgehalt des Harns von etwa 8 Gr. pro die (gewöhnliche Kost) auf etwa 2.5 Gr. sank (vgl. untenstehende Tabelle).

Tabelle III.

Dat.	Diurese	Spez. Gew.	NaCl im Harn		
			%	Gr.	
12/10	4900	1.004	0.05	2.45	Kochsalzarme Kost
13/10	4450	1.005	0.06	2.67	
14/10	5100	1.006	0.05	2.55	
15/10	4600	1.001	0.10	4.60	Kaliumarme Kost
16/10	4600	1.002	0.18	5.75	
17/10	4700	1.002	0.12	5.64	
21/10	4600	1.005	0.15	6.90	Gewöhnliche Kost
22/10	5000	1.005	0.18	9.00	
23/10	4350	1.0055	0.18	7.83	
24/10	4500	1.004	0.15	6.75	
25/10	5400	1.0035	0.18	9.72	
26/10	5000	1.004	0.14	7.00	
27/10	5000	1.005	0.11	5.50	
28/10	5500	1.006	0.14	7.70	
29/10	5000	1.005	0.13	6.50	

Solche, keineswegs seltenen Fälle stehen nicht in Einklang mit der TALLQVIST-MEYER'schen Theorie, der zufolge die ausgeschiedenen Chlormengen in unmittelbarer Weise die Höhe der Diurese bestimmen sollten. Wenn man auf der Konzentrationstheorie bestehen will, müssten diese Fälle, trotzdem sie sich in jeder anderen Beziehung wie die echten verhalten, von dem eigentlichen Diabetes insipidus ausgeschieden werden.

Aber auch die Fälle, wo die kochsalzarme Kost eine Ab-

nahme der Diurese und des Durstes zur Folge hat, scheinen sich nicht ohne weiteres der TALLQVIST-MEYER'schen Theorie anpassen zu lassen. Der therapeutische Effekt ist nämlich selten so gross, dass er der erheblich beschränkten Kochsalzausscheidung entsprechen kann. Bedenkt man, dass es die Ausscheidung des Kochsalzes ist, welche die starke Diurese verlangt, so sollte eine Reduktion der Harnchlormenge von den normalen 15 Gr. pro die bis auf 2—3 Gr. durch eine entsprechende sehr bemerkenswerte Abnahme der Diurese beantwortet werden. Die tatsächlich erzielte Diuresenbeschränkung ist jedoch meist nur unbedeutend, selten sehr stark. Und selbst in den Fällen, wo die Wirkung am auffallendsten zutage tritt, *wird die Harnmenge niemals auf die normalen Werte gesenkt*. Darum liegt in der Wirkung der kochsalzarmen Kost nicht nur kein Beweis für die Richtigkeit der TALLQVIST-MEYER'schen Theorie, sondern diese Wirkung — weil sie zu gering ist — zeugt vielmehr *gegen* die TALLQVIST-MEYER'sche Theorie.

Eine derartig schwankende, bald völlig ausbleibende, bald nur geringfügige Wirkung scheint besser mit der andern Deutung des Diabetes insipidus in Einklang zu stehen: dass die Flüssigkeitsausscheidung primär zugenommen hat. Selbst beim Vorhandensein einer renalen Hydrorrhoe findet im kranken Organismus keineswegs ein unmittelbares Durchfluten von Wasser und Kochsalz statt. Wasser wie Kochsalz müssen, bevor sie ausgeschieden werden, einen intermediären Stoffwechsel durchmachen, das Kochsalz wird in den Geweben abgelagert, an die Zellen des Organismus gebunden und beeinflusst durch sein Vorhandensein die Durstempfindung. Eine kochsalzarme Kost muss darum die unaufhörliche Durstempfindung des Kranken etwas herabstimmen und dadurch die anhaltende Flüssigkeitszufuhr etwas beschränken können. Es ist ferner zu berücksichtigen, dass die Diabetes insipidus-Kranken meist nervös belastete Individuen sind, bei denen es sehr wohl denkbar wäre, dass die so eingreifende therapeutische Massnahme einer strengen Diätveränderung eine rein nervöse Wirkung ausüben könnte.

Es sind dies unsichre Momente und man kann ihnen nur einen schwankenden, unbeständigen Einfluss zuschreiben. Aber unsicher und schwankend sind auch die Wirkungen der kochsalzarmen Kost im Diabetes insipidus.

Wenden wir uns nunmehr dem

Durstversuch

zu, so braucht auch dieser mit seinem konstant niedrigen spez. Gewicht und der anhaltend reichlichen Diurese keineswegs für eine geschwächte Konzentrierkraft der Nieren zu zeugen. Im Gegenteil, es scheint wenig mit dieser Theorie übereinzustimmen, dass der Kranke, statt Kochsalz zurückzuhalten, während des Versuchs in zweckloser Weise fortführt, Chlor auszuscheiden, zwecklos darum, weil dies, der Theorie gemäss, die *Ursache* der pathologischen Wassereinbusse ist.

Die untenstehende Tabelle zeigt uns den typischen Verlauf eines Durstversuchs mit einem Diabetes insipidus-Kranken und einer normalen Person. Der erstere wird durch unsern Diabetes insipidus-Patienten dargestellt, die letztere durch einen gleichalterigen, in der Kinderklinik untersuchten normalen Knaben.

Bei der normalen Person wird die Flüssigkeitsausscheidung auf das notwendige kleinste Mass beschränkt. Bei dem Diabetes insipidus-Kranken hält sich die Diurese *unverändert reichlich*.

Die natürliche Erklärung hierfür ist, dass die gesteigerte Wasserausscheidung an sich das primär Pathologische darstellt. Gerade hierdurch wird diese Auffassung aufs Schönste veranschaulicht. Die Niere hat die bedeutungsvolle Kraft, die Flüssigkeitsausscheidung je nach Bedarf zu beschränken, eingebüsst. Es findet eine fortwährende Entwässerung des Blutes statt und gleichzeitig eine fortwährende Wasserflut von den Geweben ins Blut. Der Wasserstrom geht weiter bis zum äussersten, d. h. bis das bewegliche Wasserdepot des Körperhaushalts kein Wasser mehr zur Verfügung hat.

Tabelle IV.

Normal.

	Diurese	Spez. Gewicht	NaCl im Harn		
			%	Gr.	
7—8 Uhr	15	1.028	0.64	0.096	Der letzte Trunk 6.30
8—9 „	37	1.030	0.70	0.259	
9—10 „	24	1.031	0.94	0.226	
10—11 „	35	1.028	1.30	0.455	
11—12 „	24	1.028	1.26	0.302	
12—1 „	15	1.027	1.19	0.179	
1—2 „	23	1.027	1.21	0.278	Um 3 Uhr: Eiweisskonzentration des Blutserums = 7.85 %
2—3 „	23	1.026	1.16	0.267	
	196			2.062	

Diabetes insipidus.

7—8 Uhr	150	1.004	0.19	0.278	Der letzte Trunk 6.30
8—9 „	250	1.003	0.17	0.413	
9—10 „	150	1.0045	0.08	0.120	
10—11 „	200	1.0045	0.19	0.360	
11—12 „	175	1.004	0.19	0.333	
12—1 „	200	1.005	0.20	0.400	
1—2 „	150	1.007	0.22	0.330	Um 3 Uhr: Eiweisskonz. d. Serums = 8.68 %
2—3 „	200	1.005	0.16	0.320	
	1475			2.554	

Wenn man nun aber der TALLQVIST-MEYER'schen Theorie den Rücken wendet, wie lässt sich dann unter diesen Umständen das Nicht-Steigen des spez. Gewichts erklären?

Während eines Durstversuchs fastet der Patient gewöhnlich und liegt ruhig im Bett. Die Menge der auszuscheiden-

den organischen Stoffe ist daher gering. Das spez. Gewicht wird wesentlich durch *Chlor* bestimmt. Man muss also das Verhalten des Chlors klarzulegen suchen, wenn man die Ursache des anhaltend niedrigen spez. Gewichts finden will.

Bei der mächtigen Mobilisierung von Wasser aus dem Wasser-Kochsalzdepot des Organismus, sollte man eine entsprechend mächtige Mobilmachung von Salzen erwarten. Die Ausscheidung dieser Salze müsste notwendigerweise erfolgen und in dem steigenden spez. Gewicht des Harns zusetzen.

Hierbei ist jedoch zu bedenken, dass Kochsalz nur dann ausgeschieden wird, wenn seine Konzentration im Blutserum eine gewisse Schwelle überschritten hat. Diese Schwelle liegt etwa bei 0.6 %. Soll nun der Chlorprozent des Harns in bemerkenswerter Weise steigen, müsste, da die Diurese pathologisch stark bleibt, eine sehr erhebliche Salzmenge ausgeschieden werden. Hierfür wäre aber erforderlich, dass die NaCl-Konzentration des Blutserums bedeutend über 0.6 % steigt. Während eines Durstversuchs aber mit der dabei stetig zunehmenden Blutverdickung ist es nicht denkbar, dass solch eine bedeutende Zunahme von *freien, jonisierten NaCl* stattfinden kann. Ohne eine *entsprechende Hydrämie* würde nämlich eine so starke Zunahme, wie sie erforderlich wäre, um den Chlorprozent des Harns in nennenswerter Weise zu erhöhen, die bedenklichsten Störungen in der Isotoni des Blutes hervorrufen. Selbst wenn durch die anhaltenden Wasserabgaben viel Kochsalz in den Geweben freigemacht wird, so muss dies Salz doch in den Geweben verbleiben. Hier findet eine mächtige Konzentration statt, die die Veranlassung wird zu der generellen Trockenheitsempfindung, dem zunehmenden Durst und schliesslich, wenn das Wasserdepot anfängt auszuebben, zu den allarmierenden Allgemeinerscheinungen.

An diesem Zeitpunkt liesse sich ein Abnehmen der Diurese und *einhergehend damit* gesteigerte Harnkonzentration erwarten, aber *vor* diesem Zeitpunkt haben die allarmierenden Allgemeinerscheinungen schon den Abbruch des Durstversuchs erzwungen. Man darf daher wohl annehmen, dass ein Durst-

versuch überhaupt nicht so lange, bis ein Abnehmen der Diurese und eine Zunahme des spez. Gewichts zu erwarten wäre, durchgehalten werden *kann*.

Schlussfolgerung.

Ein Rückblick auf die vorstehenden Erwägungen sagt uns, dass eine Reihe Faktoren gegen die Annahme einer Konzentrationsschwächung als Grundlage des Diabetes insipidus zu sprechen scheinen.

Vor allem kann die Konzentrierfähigkeit in einer grossen Anzahl von Fällen gar nicht als verringert bezeichnet werden, wenn man nämlich die relative Konzentrierfähigkeit und die hohe Diurese mitberücksichtigt. Es ist ferner die einwandfreie, ja rascher als bei Normalen verlaufende Chlorauscheidung bei Kochsalzbelastungs- und Durstversuchen zu nennen und die in vielen Fällen ganz ausbleibende, in andern nur geringe Wirkung der kochsalzarmen Kost auf die Diurese; schliesslich ist der Einfluss des Pituitrins und des Fiebers auf die Konzentrierfähigkeit zu erwähnen.

Wenn auch in keinem dieser Momente ein direkter Beweis gegen die Annahme liegt, dass eine Konzentrationschwächung *neben* tiefer liegenden Anomalien des Kochsalz-Wasserstoffwechsels des Organismus (SOCIN und VEIL) die Ursache dieser Krankheit sein kann, so scheint doch in Ansehung aller dieser Momente die Behauptung, eine Konzentrationsschwächung *allein* sei die pathogenetische Grundlage des Leidens, nicht aufrechterhalten werden zu können.

In dem Falle würde das Krankheitsbild Diabetes insipidus nicht als selbständige, gleichartige Krankheitsgruppe bestehen können. Eine Reihe von Fällen, die klinisch als Diabetes insipidus anzusprechen wären, müssten als »unechte« Formen ausgeschieden werden. Die Krankheit müsste in mehrere Gruppen geteilt werden, deren gemeinsame Hauptsymptome das niedrige spez. Gewicht und die Polyurie wären, die aber in pathogenetischer Beziehung ebensowenig etwas

miteinander zu tun hätten, wie die primäre Polyurie mit der primären Polydipsie.

Es müssten z. B. die zahlreichen Fälle, wo sich die Konzentrierfähigkeit in Wirklichkeit als einwandfrei zeigt, vom Krankheitsbild ausgeschieden werden, da sie den Voraussetzungen der Theorie entschieden zuwiderlaufen. Dasselbe gilt den Fällen, wo die kochsalzarme Kost wirkungslos bleibt.

Aber auch in den erübrigten Fällen würde sich kein gleichartiges Verhalten kundgeben. Wie nämlich zahlreiche Forscher (VEIL u. a.) beobachtet haben, schwankt die »Konzentrationsschwächung« auch bei ein und derselben Person. Selbst wenn die Konzentration in dem einen Kochsalzbelastungsversuch konstant verbleibt, kann derselbe Kranke in einem zweiten Versuch plötzlich eine erhebliche Schwankungsbreite aufweisen. Dieser Umstand trat deutlich bei dem von mir untersuchten Patienten zutage. Während sich die Chlorkonzentration in dem S. 267 berichteten Versuch auf etwa 0.27 % hielt und er demnach in dieser Beziehung ganz in Einklang mit der TALLQVIST-MEYER'schen Theorie reagierte, zeigte ein folgender Kochsalzbelastungsversuch nichtsdestoweniger Schwankungen im Chlorprozent des Harns von 0.13 bis 0.41 %, d. h. eine Konzentrationszunahme von 215 %, während die normale Versuchsperson im selben Versuch nur eine Steigerung von 1.12 % bis 1.66 %, mithin von 48 % aufwies. Mein Patient dürfte also im TALLQVIST-MEYER'schen Sinne nicht als ein echter Diabetes insipidus aufgefasst werden und zwar umsoweniger als die kochsalzarme Kost wirkungslos bei ihm verblieb.

Wenn dann auch noch ein kleiner Rest von Fällen übrig bleibt, der mit Bezug auf konstant niedrige Konzentration den von TALLQVIST-MEYER gestellten Forderungen genügen könnte, so muss, wenn diese Fälle als die Vertreter des echten Diabetes insipidus hingestellt werden sollen, immerhin noch eine Erklärung gefordert werden für die rasche Kochsalzausscheidung, die Wirkung des Pituitrins und den Einfluss des Fiebers. Da eine herabgesetzte Konzentrierfähigkeit *allein*, wie im Obigen dargelegt, nicht hinreichend ist, um eine be-

friedigende Erklärung dieses Sachverhalts zu geben, so scheint mir damit jede zuverlässige Grundlage der TALLQVIST-MEYER'schen Theorie erschüttert zu sein.

Sieht man dagegen in dieser Krankheit *einen Defekt in der Wasserregulierung des Organismus, wodurch der Organismus die Fähigkeit, die Wasserausscheidung durch die Nieren zu beschränken, eingebüsst hat*, und wo mithin die hohe Diurese an sich das primäre und einzige Symptom der Krankheit ist, so können alle die eigentümlichen Erscheinungen durch diese hohe Diurese zu einer befriedigenden Erklärung kommen. Für die Richtigkeit dieser Annahme können hier keine Belege gegeben werden, aber dieselben schwerwiegenden Momente, die gegen die TALLQVIST-MEYER'sche Theorie zeugten, bringen die Wagschale dieser Theorie zum Sinken.

Die Schwankungen der Harnkonzentration, teils bei verschiedenen Kranken, teils auch bei demselben Patienten erscheinen nun selbstverständlich. Die racher erfolgende Chlorausscheidung findet hierdurch ihre einzige Erklärung. Die variierenden Wirkungen der kochsalzarmen Kost werden durchaus verständlich. Die konzentrationserhöhende Wirkung des Pituitrins und des Fiebers lässt sich durch das Abnehmen der Diurese erklären.

Folglich gelingt es auch, durch diese Erklärung eine weit grössere Klarheit und Homogenität im Krankheitsbilde Diabetes insipidus zu schaffen, so dass es als selbständige, wohl begrenzte Krankheitsgruppe hingestellt werden kann.

Ich danke hiermit Herrn Professor Dr. med. TH. FRÖLICH für die Erlaubnis das Material der Klinik benutzen zu dürfen und für das freundliche Interesse, das meinen Untersuchungen zuteil geworden ist.

Literatur.

- CLAUSEN: The Effect of Pit. Sol. in a case of D. Insip. — Stud. f. the Depart. of Pediatr. Wash. Univ. School of Med. 2den serie 1918—1920.
- ENGEL: Über Diab. insip. — Zeitschr. f. klin. Med. B. 67, 1909.
- FORSCHBACH u. WEBER: Beobacht. über die Harn u. Salzaussch. im Diab. insip. — Zeitschr. f. klin. Med. B. 73, 1911.
- HANSSEN, OLAV: Om diab. insip. — N. Mag. f. Lægev. 1912.
- : Erfaringer med koksaltfattig kost. — N. Mag. f. Lægev. 1912.
- HECHT: Zum Wesen des Diab. insip. — Zeitschr. f. klin. Med. B. 90, 1921.
- KREHL: Patholog. Physiologie.
- LAAACHE: Varmeregulering og Feber.
- LESCHKE: Beiträge zur klin. Path. des Zwischenhirns. — Zeitschr. f. klin. Med. B. 87, 1919.
- MEYER: Über Diab. insip. u. andere Polyurien. D. Arch. f. klin. Med. B. 83, 1905.
- MOTZFELDT: Hypofyse og diurese. N. Mag. f. Lægev. 1915.
- NICOLAYSEN, LYDER: Diab. insip. — N. Mag. f. Lægev. 1917.
- Norgard: Et tilfælde av diab. insip. behandlet med pituitrin. — Hospitals-tidende nr. 37 og 38, 1917.
- VEIL: Die Physiologie und Pathologie des Wasserhaushaltes. — Ergeb. d. Inn. Med. u. Kinderheilk. B. 23, 1923.
- WERER u. GROSS: Die Polyurien. — Erg. der Inn. Med. u. Kinderh. B. 3, 1909.
- WIDAL u. LEMIERRE: Die diätetische Beh. der Nierenentzündung. — Ergb. d. Inn. Med. u. Kinderheilk. B. 4, 1909.
- ZUNTZ u. LOEWY: Physiologie.

Zur Frage der Knochenveränderungen bei Chondrodystrophia fötalis hypoplastica nebst Bemerkungen über einige Besonderheiten der Neugeborenenknochen.

Von

D. D. LEBEDEW,

Assistenten der Kinderklinik der I. Univ. zu Moskau.
(Dir. Prof. W. I. Moltschanow.)

Die vorliegende Arbeit wurde im Jahre 1914 fertiggestellt, konnte aber wegen des Krieges und der Revolution bis jetzt nicht erscheinen und stellt einen kurzen Auszug aus dem anatomischen Teil einer monographischen Arbeit über dieses Thema dar.

Über die Chondrodystrophie, speziell über die anatomischen Skelettveränderungen bei derselben ist schon ziemlich viel geschrieben worden, doch scheint es mir, dass auch meine Untersuchungen über diese Frage nicht uninteressant sein dürften, da ich hauptsächlich *im Knochengewebe* ganz neue und eigenartige Veränderungen gefunden habe. Im ganzen habe ich 7 Fälle anatomisch und 1 klinisch untersucht und von einem 8-ten (von Dr. KOLTYPIN), die schon fertigen Schnitte zum Durchsehen erhalten. An dieser Stelle muss ich ihm meinen grössten Dank aussprechen.

Zwecks Raumersparnis will ich den klinischen Teil ganz beiseite lassen, da hier meine Beobachtung nichts prinzipiell Neues gegeben hat. Nur ganz kurz sei erwähnt, dass ich über 3 Jahre lang einen 6-jährigen Knaben beobachtete. Aus der Familiengeschichte sei nur hervorgehoben, dass er das vierzehnte Kind seiner Eltern war. Von den Geschwistern leben

nur 3; die übrigen sind im Säuglingsalter an Durchfall gestorben; das 13. Kind ist an einer »Hernia« gestorben, die sich bei ihm am zweiten Lebenstage zeigte. Das 5. und 7. Kind (Schwestern) hatten stark »krumme« Beine. Das 10. Kind (Bruder) leidet seit der Geburt an enuresis nocturna. Eine Schwester hat ein Kind mit Wolfsrachen.

Unser Patient, der rechtzeitig, spontan, aber schwer und in Arphyxie geboren wurde — die Mutter hatte keine Beckenverengerung — ist ein typischer Fall von Chondrodystrophia hypoplastica. Mit 5. Jahren hat er Scharlach und darnach eine Nephritis durchgemacht; Spuren von E. (0,5—2 %) und hyaline Zylinder konnte man während der ganzen Beobachtungszeit finden; mit 6. Jahren Masern, die nicht schwer und ohne Komplikationen verliefen. Während der ganzen Zeit der Erkrankung war die Diazoreaktion negativ.

Eine Thyreoidin- sowie eine Pituitrinkur blieb ganz erfolglos (wie es übrigens auch in der Litteratur allgemein erwähnt wird). Er war immer gutmüthig, zufrieden, aber etwas dement.

Was die anatomischen Skelettveränderungen betrifft, so wird seit den grundlegenden Arbeiten von KAUFMANN (Unters. über die sogen. foetale Rachitis 1892) und seiner Schule angenommen, dass bei der Chondrodystrophia der *Knorpel leidet*, das *Knochengewebe* aber normal oder fast normal ist. Am Knochen, als Organ, entstehen die Veränderungen sekundär. Die Knorpelveränderungen sind ausführlich untersucht und allgemein bekannt, weshalb ich diese Frage übergehen will; die *Knochenveränderungen* sind aber von den Autoren, die die Chondrodystrophie studiert haben, wie es scheint, nicht bemerkt worden.

Gewöhnlich wird nur die Dichte und Kompaktheit der Knochen erwähnt, zuweilen wird von einer Porose und selten von einer normalen Beschaffenheit der Knochen gesprochen. CONRADI (Jahrbuch f. K. 1914, Bd. 80) und SIEGERT (Erg. d. inn. Med. u. Kinderhk. 1912), erwähnen eine Unregelmässigkeit im Erscheinen der Ossifikationskerne, von denen einige zu früh, andere zu spät erscheinen. CONRADI (l. c.) konstatiert eine qualitative Strukturveränderung der Ossifikationskerne; er hat

in seinem Fall eine Kalkablagerung in Form von grossen konzentrisch geschichteten Konkrementen gefunden und eine knöcherne Metaplasie des Knorpels.

Ferner werden Abweichungen in der Zeit der Epiphysenverwachsung erwähnt, ebenso wie ein Fehlen der Regelmässigkeit in der Anordnung der Spongiosabälkchen.

Die Veränderungen der Knochenform und die Verdickungen wollen die meisten als sekundär ansehen, als eine Folge des verzögerten Knorpelwachstums bei normaler und ungestörter Funktion der Peri- und Endostosteoblasten. Die Abweichungen in der inneren Architektur der Knochen (Spongiosastruktur) werden ähnlich erklärt: das Knorpelwachstum ist nicht überall gleichmässig verlangsamt, die Knorpelsäulen fehlen oder stehen schief und krumm, was zur Folge hat, dass auch die sich darauf entwickelnden Knochentrabeckeln schief stehen müssen. Während alle Autoren die Veränderungen des Knochen als *Organ* erwähnen, ist erstaunlich wenig auf den *Knochen als Gewebe* geachtet worden.

KAUFMANN (l. c.) selbst, der die Ch. von der Gruppe der »fötales Rachitis« als selbstständige Krankheit abgetrennt hat, behandelt die Knochenveränderungen ziemlich oberflächlich. Er konstatiert nur, dass der Knochen makroskopisch nicht irgendwie in typischer Weise verändert ist. Meist ist er sklerotisch, dicht, hart, das Knochengewebe ist stark, der Markraum schwach ausgebildet. Zuweilen kann man auch eine Porose finden. Diese Porose beruht, soweit man aus seiner Beschreibung schliessen kann, auf einer Verstärkung der Osteoklastentätigkeit und ist also nicht die Folge einer Verminderung der Knochenneubildung; sie kann sich mit einer Sklerose kombinieren (Fälle VI, VII, VIII). Der Grad dieser beiden Prozesse kann bei demselben Fall an verschiedenen Knochen verschieden gross sein. Diejenigen, die nach KAUFMANN die Frage behandelt haben, interessierten sich sehr wenig für den Zustand der Knochen. Die meisten beschränken sich auf eine Erwähnung der Porose oder Kompaktheit, einer normalen oder verstärkten periostalen Ossifikation, einer Verkleinerung oder eines Schwundes des Markraumes etc. In der gesamten Lite-

ratur, die mir zugänglich war, konnte ich über den Zustand des Knochengewebes nur folgendes finden:

1) SIEGERT (Jahrb. f. K. Bd. 80) und KASSOWITZ (Wien. Med. W. 1902) betonen ausdrücklich, dass die periostale Verknöcherung ganz normal ist.

2) DURANTE (Revue med. de Suisse Rom. 1902) (leider ist mir die Arbeit im Original unbekannt geblieben; ich kenne sie nach einem kurzen Referat im Arch. de med. des enfants 1902) sagt, dass »die periostale Ossifikation sehr verstärkt, die Osteoblastenzahl vermehrt ist; zuerst wird ein fibröser Knorpel gebildet, der nachher zu Knochen wird. Ausserdem findet eine direkte Verknöcherung der Bindegewebsfibrillen und ihre Umwandlung in spongiösen Knochen statt.

3) MEYNIER (Arch. pour le science Med. 1904, Ref.-Arch. de med. d. Enf. 1906 Bd. 9 u. Lubarsch-Ostert. Erg. Bd. 12) konstatiert eine »trouble d'ossification« von Seiten des Periostes, ohne zu erwähnen, worin sie besteht.

4) WIESERMANN (Arch. f. Entwicklungsmechanik 1908, Bd. 26) charakterisiert den Knochen als sklerotisch und reich an Knochenkörperchen.

5) SOLVETTI (Ziegl. Beitr. 1894, Bd. 16) giebt an, die chondrale, sowie die periostale Knochenbildung sei gestört. Worin aber die Störung besteht, ist aus seiner Beschreibung nicht zu ersehen. Auf seiner Fig. 2 B sieht man, dass die Knochenbildung verstärkt ist. Man sieht da Bindegewebsfibrillen, die aus den dem Perioste anliegenden Knochenschichten ins Periost einwuchern und in ihren Maschen Gruppen von Osteoblasten enthalten, die teilweise sich schon in Knochenzellen verwandelt haben — ein Bild dass der Verfasser nicht erwähnt, das aber sehr an meine Präparate erinnert.

6) ARKAWIN (Chondrodystr. foet., Russisch, Charkow 1910) erwähnt einen Unterschied im histologischen Bau der Epi- und Diaphyse der Femur, Humerus und Radius. In den Trabekeln der Spongiosa der Epiphyse liegen *zackige Knochenkörperchen*. Gut ausgebildete Körperchen fehlen. In der Diaphyse sind sie besser entwickelt. In der Tibia gibt es keinen solchen Unterschied zwischen der Epi- und Diaphyse. Überall ist stel-

lenweise eine starke lakunäre Resorption zu sehen. Das Knochengewebe der Epiphyse nennt er osteid, über die Diaphyse sagt er, dass sich der Knochen mit Eosin gut färbt.¹

8) EBERTH (Festschrift zur 100-jährigen Stiftungsfeier der Tierärztlichen Hochschule in Hannover 1878) hat bei einem chondrodystrophischen Kalbe plumbe, sternförmige Knochenkörperchen mit schwach ausgebildeten Ausläufern gefunden.

¹ Wenn dieses letztere, d. h. die Eosinophile das Kriterium ist, wonach der Verfasser die Knochen osteid nennt, d. h. als ein Gewebe, das sich morphologisch bei der üblichen Technik vom echten Knochen nur durch das Fehlen der Ca-salze unterscheidet, so hat er nicht ganz recht. Er hat nur mit dekalzinierten Knochen gearbeitet. Dabei kann man oft falsche Schlüsse ziehen. Bei der Dekalkination kann man ein artifizielles Osteoid erhalten. Nach einer leichten Entkalkung entsteht eine leichte Basophilie oder Acidophilie des Knochens, nach stärkerer Entkalkung eine starke Acidophilie, wie ich dies bei verschiedenen Dekalkinationsmethoden (HCl, HNO₃, wässrig, spirituös, mit und ohne NaCl) nachweisen konnte. Bei der unvollständigen Entkalkung in Müller'scher Flüssigkeit kann man in einem bestimmten Stadium ein basophiles Knochengewebe, das von einem regelmäßigen roten (»osteoiden«) Saum überall umgeben ist, sehen. Bei längerer Entkalkung ist der Knochen in seiner ganzen Dicke rot. Dasselbe haben auch HOLZ (Verh. d. Deutschen Path. Ges. 1902), POMMER (Unters. üb. Osteomalacie u. Rach. 1885), KASSOWITZ (Jahrbuch f. Kinderh. Bd. 69 u. 75) gefunden. Doch muss zugegeben werden, dass hier die artifizielle Acidophilie nicht so ausgesprochen zu sein scheint und das Rot heller ist und eine andere Nuance zu haben scheint, als im echten Osteoid bei der Rachitis. Wenn man aber kein Vergleichsobjekt an demselben Präparate hat, muss man sehr vorsichtig mit seinen Schlüssen sein, um sicher entscheiden zu können, ob man ein wirkliches Osteoid oder ein artifizielles vor sich hat. Man muss unentkalkten Knochen untersuchen, wobei die Objekte frisch sein müssen, da die üblichen Konservierungsflüssigkeiten (Alcohol, Formol) Spuren von Säuren enthalten können. Nebenbei sei noch ein anderes Kunstprodukt erwähnt. Die Entkalkung mit Müller'scher Flüssigkeit verändert die Form der Knochenkörperchen sehr stark, wenn man sie mit Thionin nach Schmorl oder Recklinhausen färbt. Am besten bleiben sie bei der Fixation mit Formol und bei rascher Entkalkung mit HNO₃ oder bei der Fixation in Zenker'scher Flüssigkeit mit derselben Entkalkung erhalten. Nach der Müller'schen sogar unvollständigen Entkalkung werden die Knochenkörperchen stark verunstaltet. Es wird die Form und Dicke der Ausläufer verändert, sie bekommen variköse Aufreibungen, die Grunds substanz färbt sich auch — kurz, man hat eine künstlich Halisteresis und Onkose im Sinne Recklinhausen vor sich.

9) COLLMAN (V. A. 1901, Bd. 166) hat eine verstärkte periostale Verknöcherung und eine Metaplasie des Knorpels in Knochen gefunden.

10) In der Literatur wird oft die Dissertation von SPILLMANN erwähnt, der das Knochengewebe bei der Chondrodystrophie einer sorgfältigen Untersuchung unterworfen hat. Im besonderen wird von APERT (Nouv. Iconogr. de Salpêtrière, Bd. 14) erwähnt, dass er keine rachitischen Veränderungen gefunden hat. Näheres über die Arbeit sowie die Arbeit selbst konnte ich nicht finden.

11) STOELZNER (Jahrbuch f. K., Bd. 50, 1899) beschreibt eine dickere Corticalis, engeren Markraum, schwächere Osteoklastenausbildung. In der kambialen Periostschicht sieht man stellenweise dem Knochen parallel liegende kalklose Knochengebilde und Streifen: »verdichtete Grundsubstanz«. Aus einer so kurzen Beschreibung ist es schwer, irgend eine Vorstellung über den Zustand des Knochens zu gewinnen.

12) RETTERER u. FISCH (Comptes rendus de Biol. 1917, Bd. 80) haben bei der Chondr. keine morphologischen Knochenveränderungen gefunden.

13) DIETERLE (V. A. 1906, Bd. 189) fand d. Knochenzellen normal.

Das ist alles, was ich in der Literatur über die Histologie des Knochens bei der Chondrodystrophie finden konnte. Es sei bemerkt, dass sämtliche Autoren den Knochen bloss nebenbei erwähnen; bei allen steht im Zentrum der Aufmerksamkeit der Knorpel. Da ich, wie es mir scheint, ganz Neues im Knochengewebe bei der Chondrodystrophie gefunden habe, so will ich die Ergebnisse meiner Untersuchungen mitteilen.

Fall I. Rechtzeitig totgeborener Knabe.

Der Kopf gross, die Nasenwurzel eingezogen, alle Extremitäten stark verkürzt, Schädelknochen dünn, sehr hart, das Hinterhauptbein etwas weicher, die Hirnsubstanz weich, Pia stark oedematös, Hypophyse dunkelrot, Thymus gross, aus drei Lappen bestehend, wovon zwei kleinere oben und ein grösserer unten angeordnet erscheint. Gewicht 11,5 g. In der rechten Pleurahöhle

Flüssigkeit, im Herzbeutel ca. $\frac{1}{4}$ Teelöffel klarer Flüssigkeit. Punktförmige subendokardiale Blutungen. Herzmuskel, Klappen, Aorta o. B. Die vorderen Lungenpartien teilweise lufthaltig, der grösste Teil der Lungen atelektatisch. Mundhöhle, weicher Gaumen Tonsillen, Pharynx. Speiseröhre o. B. Schilddrüse gross, dunkelrot 2,2 g. Halslymphdrüsen nicht vergrössert. In der Bauchhöhle eine geringe Flüssigkeitsansammlung. Situs der Eingeweide normal. Das Omentum majus ödematös. Dis Mesenterialdrüsen etwas vergrössert, weich, ödematös. Milz dunkelrot. Eine erbsengrosse Nebennilz, Nebennieren gross, die linke wiegt 6,0, die rechte 5,2. Auf dem Schnitt ist die Corticalis gelblich, das Mark stark hyperämisch. In der rechten Nebenniere findet sich ein abgesondertes Knötchen aus Corticalissubstanz. Nieren deutlich gelappt, cyanotisch, Leber gross, erfüllt fast die Hälfte der Bauchhöhle, stark blutig, Pancreas o. B. Der Magendarmtraktus o. B., die Oberschenkel hart, kurz, die Diaphyse 6 mm breit, ist mit dem Messer kaum anzuschneiden. Caput 0,5, Länge des ganzen Knochens 4,2 cm.

Die Sektionsergebnisse (Auszug aus Sect.-Protocoll d. path.-anat. Instituts) werden durch die *Röntgenaufnahme* ergänzt.

Schlüsselbein normal. In der Scapula ist ein Knochenkern in der Höhe der 2. u. 3. Rippe zu sehen, die Processus geben noch keinen Schatten. Humerus: die Diaphysen sind verkürzt und relativ verdickt, geben einen scharfen Schatten; an der Grenze des distalen und mittleren Drittels eine winkelige Knickung, die dem Knorpel angrenzenden Diaphysenenden verbreitert. Die Grenze selbst ist nicht bogenförmig, sondern unregelmässig besonders die untere. Knochenkerne in den Epiphysen fehlen.

Die beiden Unterarmknochen zeigen breiten Zwischenraum, der infolge der Auftreibung der Diaphyse entstanden und 0-förmig geformt ist, so dass der Abstand der Knochen voneinander in der Mitte, gleich der Hälfte ihrer Länge ist. Die Schatten sind intensiv, keine Knochenkerne in den Epiphysen; ist aber, besonders am oberen Radiusende ein diffuser Schatten oder eine Verschleierung des Knorpels zu sehen. Phalangen und Metacarpalia kurz, die Enden aufgetrieben. Carpalia knorpelig.

Die Wirbelsäule sieht so aus, wie sie JANSEN (Zeitschrift für orthop. Chirurgie 1913, Bd. 32) beschreibt; der Halsteil ist am breitesten und nach unten nimmt die Breite ab. Die Kerne in den Körpern, sowie in den Bögen sind gut zu sehen. Ob sie aber verschmolzen sind, ist schwer zu sagen. Im Sacrum ist die Verknöcherung des 1. Wirbels vollendet, so dass die Massae laterales gut zu sehen sind. Bei dem dritten sind Kerne im proc. costal. vorhanden. Beides wird normal erst extrauterin gebildet,

also handelt es sich um eine verfrühte Verknöcherung. Der Brustkorb ist wegen Verkürzung der Rippen schmal. Besonders sind die mittleren (4—9) Rippen verkürzt, so dass fast kein Unterschied in der Länge der oberen und unteren Rippen besteht. Infolge der starken Entwicklung der Weichteile beeinträchtigt dieses nur unbedeutend die äussere Körpergestalt. Die der Wirbelsäule anliegenden Abschnitte der Rippen sind verbreitert und durchsichtig. In den mittleren Abschnitten werden sie schmaler und geben einen dichten Schatten. Neben dem Brustbein werden sie wieder heller und breiter.

Das Becken ist noch nicht verknöchert, wie es auch dem Alter entspricht. Es sind Knochenkerne im Ileum, Ischium und Pubicum vorhanden. Im Vergleich aber zu der Abbildung 38 bei SICK (Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen) ist hier der Knochenkern schwach ausgebildet. Die Diaphyse ist bogenförmig verkrümmt, verkürzt und verdickt. Keine Ossifikationszentren sogar in der unteren Epiphyse. Die Tibia und Fibula sind gleich lang. Die Füsse sind auf der Platte nicht zur Aufnahme gekommen.

Auf Grund dieser Radiogramme kann man folgende Abweichungen feststellen: eine frühe Kreuzbeinverknöcherung, abweichende Wirbelsäulenform (Jansen'sches Symptom). Fehlen der Knochenkerne an den unteren Femurepiphysen. Im ganzen also keine Abweichungen von dem, was in der Literatur darüber berichtet wird.

Bei der Sektion, die nach einigen Stunden, am Tage des Todes gemacht wurde, wurden Stückchen aus inneren Organen und Knochen entnommen, in 5 %igem Formol fixiert und in Zelloidin eingebettet. Bei der *mikroskopischen* Untersuchungen wurde folgendes festgestellt:

die Nebennieren zeigen das für dieses Alter gewöhnliche Bild, nämlich Absterben der inneren Corticaliszonen, wie es KERN (D. M. W. 1911, Nr. 23) und THOMAS (Zeitschr. f. K. 1912, Bd. 4) schildern. Der Unterschied besteht nur darin, dass hier nicht ein Drittel, sondern die Hälfte oder mehr abstirbt und ferner darin, dass KERN meist Pyknose und Karyrrhexis gefunden hat, während ich aber mehr Karyolyse. Wie bei KERN ist auch hier eine starke Hyperämie der inneren nekrotisierten Abschnitte vorhanden, die an einzelnen Stellen so hochgradig ist, dass schwer zu entscheiden ist, ob es sich bloss um eine Hyperämie oder um Extravasate handelt. Es finden sich auch sichere Blutungen. Im ganzen haben die Nebennieren dasselbe Aussehen wie KERN und THOMAS (l. c.) sie bei Neugeborenen beschreiben. Beim Vergleich mit Nebennieren von gesunden Neugeborenen konnte ich

auch keine nennenswerten Abweichungen finden. Die Chromreaktion, sowie Lipoidfärbung konnte leider nicht gemacht werden, da ich nur fertige Schnitte aus dem anatomischen Institute zur Verfügung hatte.

Schilddrüse. Starke Kapillarinjektion. Im übrigen kein Unterschied von Vergleichspräparaten, abgesehen von der etwas vermehrten Zahl des abgeschilferten und degenerierenden Epithels im Follicellumen.

Epithelkörperchen. Keine Abweichungen von den Kontrollpräparaten.

Hypophyse. Starke Blutfülle, keine Entzündungserscheinungen. Von Seiten der spezifischen Elemente kein Abweichen von den Kontrollpräparaten. Anfangs erregte meine Aufmerksamkeit die grosse Anzahl der Eosinophile die nach BIEDL (Innere Secretion, 2. Aufl.) und ERDHEIM (Frankf. Zeitschr. f. Path., Bd. 4, 1910) bei Neugeborenen nicht zahlreich sind.

N. B. Bei den Kontrollfällen waren sie jedoch auch sehr zahlreich, in einigen Fällen sogar noch zahlreicher, als im geschilderten Falle.

Um diesen Widerspruch zu den Angaben BIEDL's und ERDHEIM's zu lösen, habe ich noch 5 Hypophysen von ausgetragenen Neugeborenen und Föten aus etwa dem 9., 8., 7. und 5. Monate, die mir als gesunde aus der Gebäranstalt geliefert wurden, untersucht. Kurzgefasst sind die Ergebnisse dieser Untersuchungen folgende: *Alle ausgetragenen Kinder haben eine grosse Anzahl Cyano-, sowie Eosinophile.* Bei einem fanden sie sich in geringerer Anzahl, als beim Chondrodystrophiker. Es wurden auch bei 9, 8 und 7 monatlichen Föten zahlreiche Eosinophile gefunden; im letzteren Fall war der Grad der Chromophilie einzelner Zellen verschieden gross. *Beim 5 monatlichen giebt es keine Eosinophile. Cyanophile dagegen sind vorhanden.* Weiters habe ich Hypophysen von einem 2 Wochen alten und einem 4 Wochen alten Kinde untersucht. Bei dem 2 wöchentlichen sind die Eosinophile in geringerer, die Basophilen in grösserer Zahl als bei dem ausgetragenen Neugeborenen vorhanden. Das 4 wöchentliche Kind, das an einer Gehirnblutung unklarer Ätiologie zugrunde gegangen war, sind die Eosiniphilen noch spärlicher, die Basophilen dagegen in annähernd derselben Zahl vorhanden. Es kommen auch, besonders bei chromophoben Zellen, Kerne vor, die sich im Zustande des Zerfalls in einzelne stark pyknotische Fragmente befinden; bei den Basophilen ist dieses seltener, bei den Eosinophilen fast nie zu sehen. Auf Grund dieser sehr spärlichen Untersuchungen glaube ich vorläufig behaupten zu können, dass wenigstens für Moskau die Angaben von BIEDL nicht ganz zutreffen. Die Ursache kann in geographischen, klimatischen oder nationalen Besonderheiten liegen. Hat man doch auch Unterschiede im Bau der Schilddrüse im Gebirge und in der Ebene gefunden. Es wäre interessant, diese Frage auf Grund ausgedehnter Untersuchungen nachzuprüfen.

Leber. Sie weicht von den Vergleichspräparaten nur darin ab, dass das Parenchym stärker gegen die Blutbildungszentren zurücktritt.

Nieren und Milz. Keine Unterschiede von Normalpräparaten.

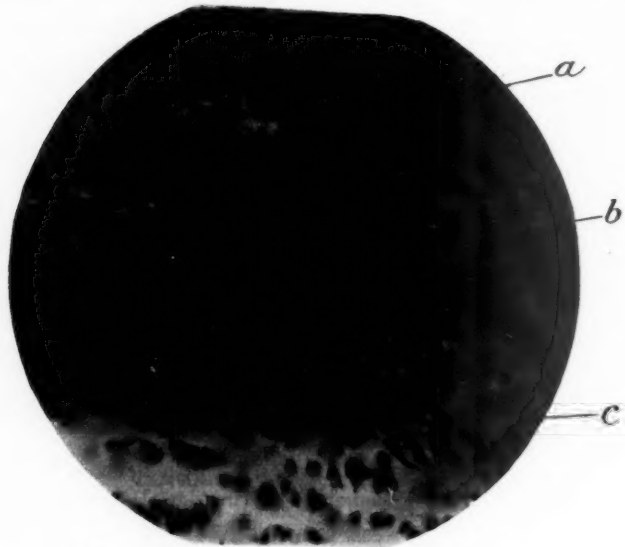
Die Thymus unterscheidet sich von der Norm nur dadurch, dass die Marksicht etwas stärker entwickelt ist, ohne dass an der Rinde Involutionszeichen zu sehen sind, und durch zahlreiche eosinophile Zellen in der Rinde, im Mark und besonders in der Adventitia der Gefässe.

Knochensystem. Zur mikroskopischen Untersuchung wurde leider wenig Material genommen: einige Rippen, der obere Teil des Humerus und der Femur. Die Stückchen wurden teils 24 Stunden in 5 % Formol mit nachfolgendem Auswaschen in fließendem Wasser fixiert, und wurden mit HNO_3 und mit Müller'scher Flüssigkeit unvollständig nach Pommer entkalkt. Ein anderer Teil wurde in Alcohol fixiert, unentkalkt und mit HNO_3 dekalzinert weitem bearbeitet. Färbung: Ammoniakarmin (Grübler), Hämatein, Hämatoxylin, Thionin nach Schmorl und nach Recklinhausen, van Gieson. Konserviert in Balsam und in Gummisirup nach Apathy. Es wurden natürlich auch Kontrollpräparate (von 4 Fällen) angefertigt.

Im *Knorpel* selbst habe ich nichts neues gefunden. Nur 2 Punkte möchte ich etwas näher besprechen; das Aussehen des Knorpels in der Umgebung der Blutgefässe und die Verwandlung der *Encoche d'ossification* Ranvier.

RANVIER (Compt. rend. de l'Acad. des Science 1873, Bd. 77) beschreibt im Perichondrium in der Höhe der Grenze zwischen dem ruhenden und proliferierenden Knorpel eine Verdickung, die auf dem Schnitt wie ein Dreieck in den Knorpel hineinragt. Der Knochen hat hier also eine zirkuläre Furche, die vom Perichondrium eingenommen ist. Er schreibt diesem Teil des Perichondriums eine Rolle beim Längenwachstum des Knorpels zu: von ihr gehen in die Grundsubstanz des anliegenden Knorpels bogenförmige Bindegewebsfibrillen (fibres arciformes) ab, die dort diaphysenwärts abbiegen. Zwischen ihnen liegen Osteoblasten(?). Die Beschreibung und seine Ansicht sind nicht ganz klar. Da die Beschreibung des Autors nicht leicht zu verstehen war und sie dem beigelegten Bilde nicht ganz entspricht, habe ich *diese Encoche* bei Schweineembryonen und Kindern untersucht. Das Resultat war, dass sie nichts mit dem Knorpelwachstum zu tun hat, dagegen aber

das Längswachstum des Periostes und also des Knochens bedingt. Bei näherem Studium ihrer Struktur kann man folgendes sehen. In ihren distalen Abschnitten in der Höhe der Grenze des ruhenden und wachsenden Knorpels besteht sie aus sehr dicht nebeneinander liegenden Zellen. Sie haben eine poly-



a Äussere Periostschicht.

b Inn. Periostschicht = Encoche d'oss. RANVIER.

c Knorpel.

Abb. 1. Norm. neugeb. Rippe. Formol. HNO_3 . Haematoxyl. MEYER.

Das Zustandekommen d. mittl. Rindenschicht und das Längenwachstum d. Knochens vom Periost. Dicht gedrängte Zellen [Siehe Text S. 11].

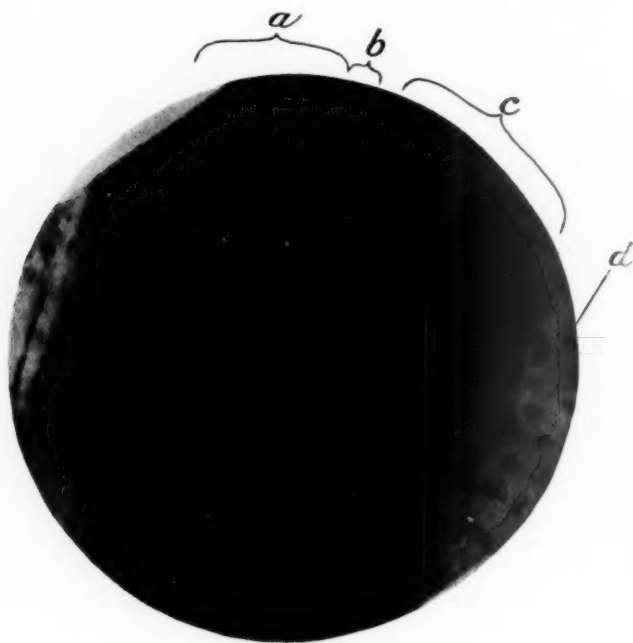
gonale etwas unregelmässige Form, färben sich intensiv mit Haematoxylin und häufen sich zu nicht ganz regelmässig quer liegenden Reihen (Fig. 1). Von einer Zwischensubstanz ist fast garnichts zu sehen. Sie liegen so dicht aneinander, dass man bei kleiner Vergrösserung an dicken Schnitten die Zellgrenzen nicht sehen kann. An dünneren Schnitten sieht man, dass sie miteinander durch Protoplasmaausläufer verbunden

sind. Diaphysenwärts kann man eine Zwischensubstanz in Form von längsgerichteten Bindegewebsfibrillen erkennen, die Zellen stehen etwas weniger dicht und gruppieren sich zu Reihen, die auch längsgerichtet erscheinen. (Das ist auf derselben Fig. 1 links zu sehen.) Noch weiter (Fig. 2) wird die Grundsubstanz mit Ca imprägniert, das geschieht hier immer höher, als im anliegenden Knorpel — in der Höhe der hypertrophischen oder sogar der Proliferationsschicht. Die Zellen liegen hier noch lockerer, die Zwischensubstanz ist noch reicher geworden. Die Zellen liegen jetzt in Höhlen in *verknöcherter* Grundsubstanz. Meist sind die Höhlen benachbarter Zellen miteinander verbunden, so dass komplizierte Höhlen entstehen. Die Zellen selbst sind untereinander, wie früher, durch einen oder zwei Protoplasmapausläufer verbunden. Die Auflockerung der Zellenelemente wird zum Teil durch ihr Absterben bedingt zum Teil durch eine Ausarbeitung der Grundsubstanz. Man sieht hier Zellen, die sich in eine amorphe, staubartige, sehr schwach färbbare Masse verwandeln. Einige (seltene) Zellen zerfallen in pyknotische Trümmer. Es kommen auch solche Bilder vor, die man als eine Verwandlung der Zellen in Grundsubstanz deuten kann. Es giebt Zellen in verschiedenen Stadien der Degeneration.¹ (Fig. 3).

Ein derartig eingenartiges Knochengewebe wird in der Norm von den Elementen der *Encoche d'ossification* Ranvier gebildet. Dieser Knochen wird weiter diaphysenwärts an seiner äusseren und inneren Fläche von normal aussehendem Knochen bedeckt, umwachsen und stellt eine mittlere Schicht der Diaphysenrinde dar (Abb. 4). Er kann auch zur inneren Schicht werden, wenn er nur von aussen vom normalen Knochen umwachsen ist. In beiden Fällen aber ist es ein temporäres Gebilde und wird entweder vom Markraum direkt oder durch Vermittlung eines Haver'schen Kanals resorbiert und durch normalen Knochen ersetzt. Ausser einer solchen Resorption ist auch eine Einschmelzung der Grundsubstanz durch die

¹ Der Absterbeprozess der Zellen geht hier fast ebenso vor sich, wie bei der Chondr.; näheres siehe dort. Unterschied besteht nur darin, dass er hier nur an diese Stelle beschränkt ist, da aber fast überall zu sehen ist.

Knochenzellen selbst — im Sinne der Thrypsis von Recklinhausen — zu bemerken. Oft sieht man nämlich Stellen, wo die Höhlen gross sind und durch weite Anastomosen miteinander verbunden sind, und zwar mit weiteren, als in den jungen, frisch entstandenen Höhlen. Ausser der Grösse der Höhlen



- a Äussere Periostschicht.
- b Innere Periostschicht.
- c Knochen.
- d Knorpel.

Abb. 2. Dasselbe, wie Abb. 1, aber diaphysenwärts Zellen weiter auseinander, gemeinsame Knochenhöhlen [Text S. 12].

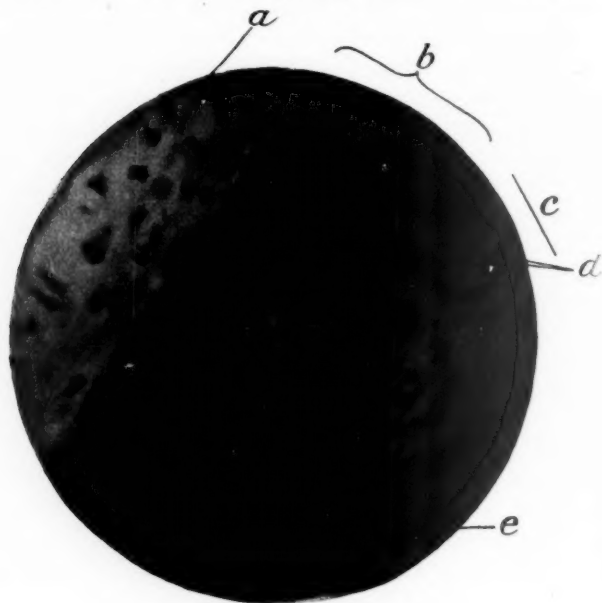
und der Weite der Anastomosen kann man eine Abrundung aller Konturen und Auswüchse beobachten.

Bei den Schweineembryonen gibt es keine »mittlere Rindenschicht« dieser Art. Der gesamte Diaphysenknochen ist in seinem Rindenanteil normal gebildet. Der spongiöse Teil.

der enchondral entstanden ist, sieht im jüngeren Embryonalstadium wie der oben beschriebene temporäre Typus aus. Später, wenn die Ossifikationskerne der Epiphyse erschienen sind und der Knochen also etwa dieselbe Entwicklungsstufe wie beim Menschen zur Zeit der Geburt erreicht hat, sieht er bereits normal aus. Beim Schweineembryo hat der eigenartig aussehende Knochen also eine ebensolche temporäre Bedeutung wie beim Neugeborenen; er dient nur als Grundlage für den normalen Knochen und wird mit der Zeit vom normalen ersetzt.

Kehren wir wieder zur Chondr. zurück. An der pleuralen Seite der Rippe, sowie am Humerus sieht man eine Wucherung des Perichondriums in der Encochegegend oberhalb des Knorpels. Das Perichondrium produziert hier Knochengewebe, so dass man auf Querschnitten Knochen und Knorpel findet, die durch Bindegewebe von einander getrennt sind. Auf Längsschnitten gewinnt man den Eindruck einer Fraktur, an der Knorpel-Knochengrenze mit Verschiebung der lädierten Teile gegeneinander. Knochen und Knorpel liegen mit ihren Seitenflächen aneinander, während das Perichondro-Periost dazwischen eingeklemmt liegt und eine Dublikatur bildet. Am Humerus ist auch etwas ähnliches zu finden: das Periost wächst in der Höhe der Encoche d'ossification R. längs dem Knorpel nach oben und produziert dabei Knochengewebe. Daraus folgt, dass der Knorpel an einer Stelle in eine Ausbuchtung des Knochengewebes zu liegen kommt. Wie in der Norm, ist auch hier etwa in der Höhe der Knorpelwucherungszone eine stärkere Wucherung der Zellen der inneren Periostschicht, die aber nicht so dicht wie dort liegen, vorhanden. Die Zellen sehen hier aber etwas anders aus: sie sind polymorph, mit vielen Ausläufern versehen, liegen weiter auseinander und sind durch Protoplasmaauswüchse miteinander zu einem Synzytium verbunden, färben sich weniger intensiv, als die entsprechenden Zellen in der Encoche bei normalen Kindern und sehen wie Bindegewebszellen aus. Sie liegen ganz ungeordnet und es ist keine Andeutung von Zellenreihen zu bemerken. Die Grundsubstanz, die schon von Anfang an reich ausgebildet ist, nimmt sehr rasch zu und wird sogleich mit Ca-Salzen imprägniert.

Der Kalk lagert sich in Form eines krümeligen Niederschlags ab. Die Zellen selbst zeigen dieselben Zeichen des Absterbens, wie die »mittlere Corticalschicht« bei normalen Neugeborenen, nur mit dem Unterschiede, dass dieser Prozess hier viel stärker ausgebildet ist. Die Ca-Ablagerung findet hier bedeutend



- a Knorpel.
- b Knochen.
- c Periost.
- d Absterbende Zellen.
- e Verunreinigung.

Abb. 3. Dasselbe, wie Abb. 1 u. 2, noch weiter diaphysenwärts. Grundsatz vermehrt sich.

früher, als in der Norm, statt, was daraus hervorgeht, dass die Verkalkung schon da zu finden ist, wo sich die Zellen noch durch breite Protoplasmaverbindungen (Fig. 5) miteinander zu Zügen verbinden. (Am besten ist dieses bei der Schmorl'schen Färbung zu sehen.) Es sieht so aus, als ob das

Perichondro-Periost in toto verkalkt, bevor seine Zellen ins Ostoblastenstadium übergegangen sind, d. h. bevor sie an stark färbbarem eosophilem Protoplasma reich geworden sind. Weiter zur Diaphyse hin können sich diese Zellen zu typischer aussehenden Knochenzellen verwandeln, wie es auch bei der periostalen Ossification geschieht und an entsprechender Stelle beschrieben wird. Zellen mit Degenerationserscheinungen (Fig. 6, 7, 8, 9), komplizierte Zellen- und Knochenkörperchenkomplexe (Fig. 5, 10, 11, 12), Figuren, die an eine Amitose erinnern (Abb. 12, 13) finden sich viel häufiger als in normalen Knochen. Auf der Abb. 12 sieht man 1 Zelle mit gleichzeitiger Teilung und Degeneration. Ausser Zellen, deren Kerne den Eindruck erwecken, als wenn sie sich im Stadium der Teilung befänden und die durch einen ganz dünnen Protoplasmafaden miteinander verbunden sind, kann man sogar in solchen Knochenpartien, welche auf den ersten Blick völlig normal erscheinen — bei einiger Aufmerksamkeit — Kernabnormitäten finden. Man sieht nämlich an den Kernen buchtenförmige Einkerbungen, die eine gebogene, hufeisenartige oder kommaartige Form annehmen. An den Stellen, wo der Knochen kommunizierende Zellenkomplexe oder degenerierende Zellen enthält, besitzen alle Zellen solche polymorphe Kerne.

Die Knochengrundsubstanz färbt sich mit Thionin stark blau, sieht dabei feingekörnt aus, wie mit Staub besäht oder streifartig, enthält aber Kalk. Im Zentrum der dickeren Bälkchen ist sie glänzend und ungefärbt. Haematoxylin nimmt sie auch sehr stark an und sieht bei dieser Färbung ebenfalls gekörnt aus. Die Intensität der Färbbarkeit ist sehr verschieden, besonders gegenüber des Thionius (Abb. 10).

Die Encoche liegt hier im allgemeinen ungefähr in derselben Höhe wie in der Norm, doch kann man ihre Elemente auch viel höher finden. Ihr Bindegewebe und ihre Zellen haben die Tendenz nicht nur nach unten, sondern auch nach oben zu wachsen. Diese Wucherung findet in den inneren Perichondriumschichten statt und erstreckt sich auch auf die äusseren, fibrösen Schichten; der obere Encochewinkel steht also viel höher, als die Knorpelwucherungszone, Zugleich mit

diesem Wachsen der Encoche nach oben wächst auch der Knochen, der aus ihr gebildet wird, was zur Folge hat, dass der Knorpel vom periostalen Knochen umwachsen wird. Am Humerus ist diese Umwachsung nur an einer Seite zu sehen — an den Rippen an der pleuralen Fläche. Das ganze sieht, wie schon erwähnt, wie eine Fraktur mit Dislokation aus. Man gewinnt den Eindruck, als wenn der Knochen hier von der Seitenfläche des Perichondrium her wüchse.

Das zweite, was erwähnenswert ist, ist der Zustand der *Knorpel-Gefässadventitia*. Die grösseren und feineren Gefässe, auch sogar die Kapillaren sind mit einer stark entwickelten



Knochenmark.

Inn. norm. Kn.

Mittl. Rindenschicht.

Norm. äusser. Knoch.

Periost.

Abb. 4 Norm. Neugeb. Rippe HNO_3 .
Die innere Rindenschicht.

Adventitia umgeben, die ein eingenartiges Aussehen zeigt. Sie geht ohne irgendwelche merkliche Grenze ins Knorpelgewebe über und es ist an diesen Übergangsstellen schwer zu entscheiden, was man vor sich hat — Knorpel oder Bindegewebe. Dieser Übergang entsteht so, dass die Grundsubstanz im Knorpel zuerst ein fibrillenartiges Aussehen annimmt. Später zeigen die Zellen mehr ausgezogene, spindel- und sternartige Formen. Im ganzen hat man das *Bild einer Metaplasie* vor sich. Solche Stellen sind an der Peripherie, sowie im Zentrum des Knorpels zu finden; sie sind miteinander und mit dem Perichondrium durch schmale Bindegewebsbündel oder durch Verbindungen, die an Knorpel und zugleich an Bindegewebe erinnern, verbunden.

Hier will ich noch eine Frage berühren. Vom Perichondrium der Encoche zur Gefässadventitia ziehen viel häufiger als in der Norm Bindegewebezüge, die auf ihrem Wege durch den Knorpel an gewissen Stellen Knorpelpartien abtrennen. Dieses ist in der Höhe der letzten Knorpelmarkkanäle von SCHMORL-SCHMIDT und weiter nach unten, wo sich das Bindegewebe üppiger entwickelt, zu finden. Es handelt sich um das Gebilde, das *Perioststreifen* genannt wird und von einigen Autoren als Ursache des Sistierens des Knorpelwachstums angesprochen wird. Diese Autoren nehmen an, dass der Perioststreifen ein mechanisches Hindernis darstellt und aktiv in den Knorpel hineinwächst. Ich glaube ihn eher als einen Ausdruck der Knorpelmetaplasie ansehen zu können. Das Knorpelwachstum kann er nicht hindern, da der Knorpel auch oberhalb desselben keine Wucherungstendenz zeigt.

Im übrigen habe ich im Knorpel dasselbe, was schon seit KAUFMANN bekannt ist, gefunden; ein vergrößerter Zellenreichtum, eine verminderte Wucherung; eine Wucherungszone kann stellenweise ganz fehlen; wo sie da ist, ist sie sehr schmal; eine grössere Waskularisation, ungleichmässige Zellenverteilung, starke Ca-Ablagerung, die dabei auch früher, als in der Norm erfolgt — nämlich in der Höhe des hypertrophischen Knorpels, wenn man nach der Beschaffenheit der Zellen beurteilt. Sie kann auch noch höher — bis zum ruhenden Knorpel — vordringen. Die Knochenknorpelgrenze ist nicht gerade, was durch ungleichmässig hoch vorsichgehende provisorische Knorpelverkalkung bedingt ist. Da im Knorpel eine Säulenbildung fehlt, wachsen die Markgefässe schräg in den Knorpel hinein und schneiden zuweilen Inseln von Knorpelgewebe ab, die nachher mit Knochengewebe bedeckt werden. Die Spongiosa ist deshalb auch nicht aus parallel stehenden Bälkchen, sondern aus schräg verlaufenden, gebildet. Sie sind dicker, aber spärlicher, als in der Norm.

Jetzt gehe ich zum *Knochengewebe selbst* über, das teilweise schon früher bei der Beschreibung der Encoche behandelt worden war. Was die *periostale Knochenbildung* anbelangt, so ist auch hier eine Architekturveränderung zu bemerken. In

der Norm liegen die Haversischen Kanäle der Diaphysenrinde parallel gerichtet, hier sind sie ganz regellos angeordnet. Die Knochenneubildung selbst ist beschleunigt (siehe unten), der Knochen ist härter, kompakter und enthält weniger Gefässe, die Rinde ist dicker. Nirgends war eine Andeutung von osteidem Gewebe zu finden. (Ammoniakkarmin bei frischen und in Alkohol gehärteten Präparaten.)

Was die feinere Knochenstruktur anbelangt, so finden sich auch in dieser Beziehung Unterschiede. Im inneren der Knochenbälkchen, die im Markraum liegen und aus einer Knorpel-



Abb. 5. Rippe. Diaphyse. Äussere Rindenschicht.
Keine Decalcination. Färb. SCHMORL.
Die Grundsubstanz ist heller dargestellt.

grundsubstanz gebildet sind, sind viel weniger und seltener Knorpelreste zu finden. Der geflechtartige Knochenaufbau, der dem Kindesalter eigen ist, ist bei der Ch. viel deutlicher ausgesprochen, ebenso, die Unregelmässigkeit in der Zahl, der Gestalt und der Form der Knochenzellen. Daneben sind hier häufiger als in der Norm solche Stellen zu bemerken, wo die Knochen fast ebenso, wie bei Erwachsenen aussieht, wo die Knochenkörperchen ganz normal und regelmässig ausgebildet sind und der Knochen von lamellärem Bau ist.

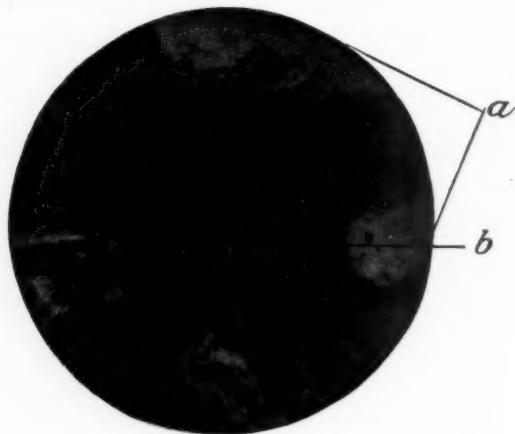
Andererseits sind hier komplizierte und zusammenhängende Zellenkomplexe viel häufiger, als in der Norm. Besonders leicht

sind sie in den äusseren Corticalschichten und im Knochen, der der Encoche entstammt, zu finden. In den inneren Knochenpartien sind diese Veränderungen seltener. GREKOW (Russ. Diss. 1903 — St. Petersburg) beschreibt solche Bilder an den Muskelansatzstellen. Hier aber sind sie überall vorhanden. Das Aussehen des Knochens an verschiedenen Stellen eines und desselben Schnittes ist sehr verschieden. Was die Grundsubstanz anbelangt, so färbt sie sich stellenweise (sogar mit Thionin) gar nicht (an unentkalkten Schnitten), stellenweise aber färbt sie sich so stark, dass man gar keine Struktur zu unterscheiden imstande ist (Abb. 10, 11, 7, 6, 5).

Die Knochenkörperchen sind an typisch aussehenden Stellen in ihrer Form und Grösse sehr verschieden. Es finden sich oft ganz kleine, rudimentär aussehende Körperchen. Dass solche rudimentäre Körperchen kein Kunstprodukt darstellen, geht daraus hervor, dass man sie in dickeren Schnitten auch im Inneren des Schnittes zwischen beiden Schnittflächen sehen kann. Die Zahl und der Entwicklungsgrad der Ausläufer ist bei verschiedenen Zellen sehr verschieden. Es gibt auch Ausläufer, die sich mit keiner Zelle verbinden. (Strahlentrümmer von Recklinhausen).

Auf den Abbildungen 10, 11 ist das Knochengewebe, dass sich aus der Encoche entwickelt hat, dargestellt; Färbung nach SCHMORL. Man sieht eine Menge komplizierter Knochenkörperchen, die durch meist kurze und an der Basis breite Auswüchse miteinander verbunden sind. Das einzelne Körperchen sieht nicht spinnenartig, sondern polygonal und wie mit Stacheln versehen aus. Die Auswüchse enden zuweilen frei, ohne die Nachbarzelle zu erreichen. Die Grundsubstanz färbt sich, obwohl sie kalkhaltig ist, stark mit Thionin (Auf der Abb. 5 ist sie heller dargestellt). An mehreren Stellen sind auch komplizierte Knochenkörperchen zu sehen, die aber längere und typischer aussehende Ausläufer haben. Man begegnet Stellen, wo die der Zelle anliegende Grundsubstanz stärker mit Thionin gefärbt ist, weiterhin die Färbung aber blässer wird und in ungefärbte Substanz übergeht (Abb. 10).

Der Osteoblastenbelag aller Knochenoberflächen ist sehr stark. Die Osteoblasten selbst sind viel saftiger, fetter, grösser, dunkler und sehen wie Epithelzellen aus. Zuweilen sind sie mehrschichtig angeordnet. An den Osteoblasten des Endostes und an den Bindegewebszellen sind, besonders im Humerus, absterbende Zellen zu sehen.



a Knochenmarkräume.

b Pycnotischer Zellerfall.

Abb. 6. Chondrodysr. Fall 1. Rippe. HNO_3 . Haematoxyl. Absterbende Knochenzellen in der Encochegegend. Zusammenhängende Knochenhöhlen. In d. Mitte d. Präparats, oben und unten sieht man Knochenhöhlen, die mit einer staubartigen Detritusmasse gefüllt sind.

Das periostale Knochenwachstum.

Die Osteoblasten, die sich in der Cambialschicht des Periostes befinden, sehen ebenso wie die endostalen aus und sind ebenso mehrschichtig angeordnet. Wenn man die Struktur der verdickten Cambialschicht sorgfältiger studiert, so kann man zwei Zellenarten auffinden. Die einen sind reich an dunkelgefärbtem Protoplasma, gross, epithelartig, haben einen bläschenartigen Kern und keine Ausläufer, sitzen dem Knochengewebe auf — Osteoblasten; die zweiten sind stark ausgezogen,

spindelförmig, haben einen länglichen Kern — Fibroblasten. Die letzteren liegen oft dachziegelartig übereinander, ihre Enden verwandeln sich zu Fibrillen. Die Fibrillen verbinden sich zu Bündeln. Ein Teil der Fibrillen scheint den äusseren Periostzellen anzugehören. Diese Bündel und Fibrillen umfassen die Osteoblasten. Falls die letzteren zu dicht liegen, schlüpfen die Fibrillen zwischen ihnen durch und gehen ins Knochengewebe über. Meist sieht man, dass nur die Fibrillen und Bündel ins Knochengewebe übergehen bzw. sich in dasselbe verwandeln. Nicht selten zeigt sich jedoch auch ein anderes Bild. Nicht nur die Fibrille geht im Knochen auf, sondern die ganze Zelle samt ihrem Leib zu Knochensubstanz verwandelt wird, indem sie ihren Kern durch Caryolyse verliert. An einigen Stellen, besonders an den Rippen kann man auch eine Metaplasie des ganzen Periostalgewebes in toto zu Knochen begegnen, wie es bei der Encoche beschrieben ist. Schaut man den Knochen vom Periost anfangend bis zu den inneren Schichten durch, so findet man in den äusseren Knochenschichten eine grosse Menge von Zellen, die wie unveränderte Osteoblasten aussehen, keine echten Ausläufer haben und zu 5—6 Stück kettenweise in der verkalkten Grundsubstanz liegen. Man kann sogar echte Bindegewebszellen der oberen Periostschicht, die noch keine Basophilie zeigen, auch reihenweise angeordnet in den äusseren Knochenschichten treffen: weiter nach innen werden die Zellenreihen kürzer — man trifft sie nur zu 3—4, noch weiter zu 2—3 verbunden (Abb. 14). Man sieht dabei Bilder, die nicht anders zu deuten sind, als eine Abschnürung einer Zelle mit der ihr angehörigen Höhle. Je tiefer, desto besser und grösser werden die Ausläufer ausgebildet. In den äusseren Teilen sind sie nach SCHMOEL nur angedeutet (Abb. 5), innen nehmen sie *allmählich* typische Gestalt an. Die Grundsubstanz, die früher fibrillär war, wird jetzt homogen. Das Protoplasma der Zellen, die jetzt zu Knochenzellen geworden sind, fängt an sich blasser zu färben. In der Tiefe vermehrt sich auch die Grundsubstanz, sie wird kompakt, die Gefässelumina enger.

Ausser Bildern, die auf eine Beschleunigung der Ossifikation hindeuten, sieht man auch qualitative Veränderungen. Man sieht ebenso, wie in der Encoche der Norm Osteoblasten mit Kernen, die in puyknotische Schollen zerfallen sind, oder mit Zeichen einer Caryolyse, mit Aufhellung und Vakuolisierung des Protoplasma. Im Knochengewebe kommen Knochenkörperchen vor, die leer sind und keine Zellen enthalten. Solche



Abb. 7. Ch. Fall 1. Rippe HNO_3 . Fe haematoxyl. Encochegegend. Absterbende und zerfallene Zellen, statt deren die Höhlen eine staubartige Masse erhalten. Die Grundsubstanz selbst sieht auch, wie mit Staub bedeckt und fein gekörnt aus.

Bilder begegnet man viel häufiger, als es der Fall wäre, wenn sie dadurch bedingt wären, dass beim Schneiden die Zellen abgeschnitten oder herausgefallen wären. An dickeren Schnitten kann man sich jedoch überzeugen, dass dies nicht der Fall ist.

Auch am mehreren Osteoblasten des Endostes findet man — gewöhnlich nicht überall gleich stark ausgebildete, sondern an einzelnen Stellen (besonders häufig in den Markräumen, die im Knochen, der aus der Encoche entstanden ist) — pycno-

tischen Kernzerfall. Caryolysen sind da seltener. Eine Proto-plasmavacuolisation verhältnismässiger häufiger.

II Fall.

Ist eine schwächere, als im Fall I und VI, aber doch gut ausgeprägte Chondr. hypopl. Totgeburt, anscheinend ausgetragen, liegt mehr als 10 Jahre lang in Spiritus. Ein Teil der Haut ist mit Schimmelpilzen bedeckt, an einzelnen Stellen geht die Epidermis in Fetzen ab. Alle Gewebe und Organe sind so mazeriert und weich, dass sie einreissen. Makroskopisch kann man von den Organen nichts mehr sagen, als dass alle eine dunkelbraune Farbe angenommen haben, annähernd normal gross sind und keine Missbildungen zeigen.

Leber — vergrössert, färbt sich sehr schlecht, hyperämisch.

Milz, Nieren scheinen keine Veränderung zu haben.

Thymus — von normaler Grösse, färbt sich sehr schlecht.

Nur nach der Lage der Hassal'schen Körper kann man die Marksubstanz von der Rinde unterscheiden. Die Marksubstanz ist verbreitet. Eosinophilen färben sich nicht.

Knochensystem. — Die langen Knochen sind verkürzt, aber weniger als bei Fall I, hart und kompakt. An den Rippen »Rosenkranz«. Die Rippenknochen sind weich, biegsam und lassen sich leicht schneiden — anscheinend eine Folge der Mazeration.

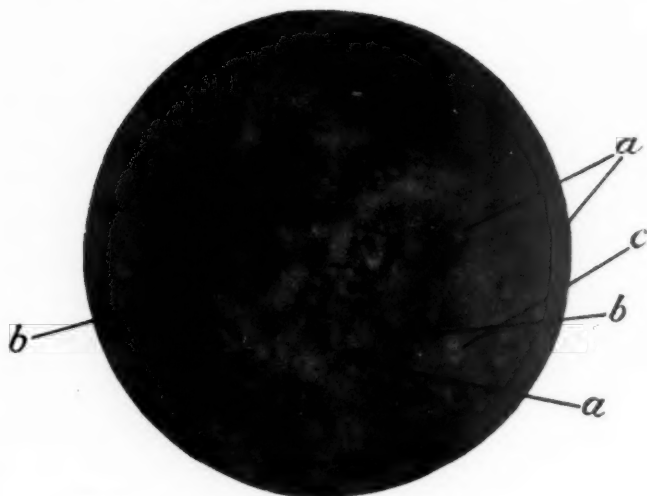
Mikroskopisch. Rippen. Die Zellen des Periostes, Knochenmarkes, Bindegewebes, des Knochens selbst färben sich fast gar nicht. Details sind keine zu unterscheiden. Man kann nur eins sagen, dass auch hier dieselben Veränderungen vorhanden sind, wie im Fall I. Man sieht eine ebensolche Menge von Zellzügen im Knocheninneren, dieselben komplizierten Knochenkörperchen, dieselben Ossifikationsveränderungen an der Encoche. Ein Unterschied besteht nur darin, dass hier das gesamte Knochengewebe gleichmässiger verändert ist. Der periostale Ossifikationsprozess scheint auch ebenso beschleunigt zu sein, da die Zellen aussen dichter liegen und das Zwischengewebe spärlicher ausgebildet ist, als in den inneren Schichten.

Der Knorpel ist weniger, als im Fall I, verändert, keine Verschiebung des knöchernen und knorpeligen Anteils. Der Knorpel wird vom Knochen von der pleuralen, sowie von der äusseren Seite, umwachsen.

Humerus — ist bedeutend besser erhalten. Die Weichteile färben sich sogar leidlich gut. Die Querstreifung der Muskeln ist erhalten, die Kerne aber färben sich nicht. Der Knochen lässt sich nicht anschneiden.

Der Knorpel — dieselben Veränderungen, aber schwächer als im Fall I.

Das Knorpelgewebe auch schwächer als im I. Fall verändert. Der Osteoblastenbelag ist besser ausgebildet und die Osteoklastenarbeit geht auch stärker vor sich. Das Periost ist dicker. In der Gegend der Encoche findet sich ein ähnliches Bild einer Metaplasie des Bindegewebes zu Knochen mit Kalkablagerung in



- a Pyknotischer Kernzerfall.
- b Hufeisenförmiger Kern.
- c leere Knochenhöhle.

Abb. 8. Ch. Fall 1. Rippe Formol. HNO_3 . Haematoxyl. Oelimm.
Pyknotischer Kernzerfall. Polymorphismus der Kerne.

Form von basophilen Körnern in den Fibrillen und in der Grundsubstanz und mit einer allmählichen Umwandlung der eingeschlossenen Bindegewebszellen zuerst zu einem Gebilde, das zugleich an Knorpel-, Knochen- und Bindegewebszellen erinnert und sich nachher in typische Knochenzellen umbildet. Man sieht auch absterbende Zellen — Chromatolyse, pyknotischen Zerfall und am häufigsten Verwandlung in eine staubartige Masse. Dasselbe findet auch bei den Osteoblasten statt. Zahlreiche leere Knochenhöhlen.

Fall III.

Das Präparat liegt seit 1897 im Formalin (bis 1913), hat das Alter von ungefähr 9 Fötalmonaten; mittelstarke hypopl. Ch. Es hat folgende Besonderheiten: es lässt sich am 5. rechten Finger nachweisen, dass er aus 3 mit der Seitenfläche miteinander verwachsenen Fingern gebildet ist. Der linke aus 2. Beiderseits je 3 Zehen. Labium leporinum. Beide Ohr läppchen angewachsen. Im Pankreas einige makroskopisch sichtbare Zysten. Die Thymus ist klein, die Schilddrüse gross. Alle Organe sind weich, leicht zerreisbar, der Knochen sehr hart. Im Humerus keine Andeutung eines Markraumes; der an seiner Stelle befindliche Knochen hebt sich vom periostalen durch seine gelbliche Farbe und eine grössere Porosität ab.

Mikroskopisch. Thymus — schlecht färbbar, zahlreiche Hassal'sche Körperchen, von denen sehr viele aus 4—5 zusammengesetzten, kleineren sich gebildet haben. Sie liegen den Bindegewebszügen und der Kapsel sehr nahe an. Deswegen muss man eine Vergrösserung der Marksicht oder Verringerung der Rinde annehmen. Über den feineren Bau der Rinde und ob irgendwelche sonstige Zeichen von Involution vorliegen, lässt sich wegen der schlechten Färbbarkeit nichts sagen.

Leber — Ausser einer Verbreiterung des interlobulären Bindegewebes lassen sich keine Besonderheiten nachweisen.

Nieren — auch hier eine sehr starke Entwicklung des interstitiellen Bindegewebes. Über den Zustand der Zellen lässt sich nichts sagen.

Nebennieren — Ausser einer Detritusmasse ist nichts zu sehen.

Schilddrüse — scheint normal zu sein.

Pancreas — Wucherung des interstitiellen Gewebes und Zystenbildung.

Hypophyse — färbt sich gut. Sehr zahlreiche Eosinophile, weniger Basophile, starke Hyperämie.

Skelettsystem — Es wurden der Humerus und einige Rippen untersucht. Es lassen sich keine feineren Einzelheiten unterscheiden, so dass das Präparat nur zum Vergleich mit anderen herangezogen werden kann. Das, was man sehen kann, gleicht den Ergebnissen in den übrigen Fällen. Der Knochen ist kompakt. Haversischen Kanäle und Markraum schwach ausgeprägt. An den Rippen sieht man, wie bei Fall I an einer Seite eine Überwachsung des Knorpels durch Knochen und eine Verschiebung des knorpeligen und knöchernen Teiles, so dass man den Eindruck von einer Fraktur erhält. Am Humerus umgibt der Knorpel eher den Knochen.

Die Knocherkörperchen liegen sehr dicht nebeneinander, besonders im periostalen Knochen. Der spongiöse Knochen sieht normal aus. Derjenige Knochenteil, der der Encoche R. entstammt, befindet sich hier in der äusseren Rindenschicht und ist von innen durch den fast normal aussehenden endostalen Knochen ausgekleidet. Er hat *dieselbe Struktur wie im Fall I beschrieben, dieselben polymorphen und komplizierten ausgebuchteten, dicht nebeneinander liegenden und zusammenhängenden Höhlen*. Über den Zustand der Knochenzellen lässt sich nichts sagen, da das Präparat nicht frisch ist. Auch alle übrigen Zellenelemente sehen verdorben aus. Eine Wucherung der Gefässadventitia des Knorpels. Im Knorpel selbst typische, schwächer als im Fall I ausgeprägte, hypoplastische Veränderungen. Im ruhenden Knorpel sieht man eine grössere Zellenmenge, als gewöhnlich. Die Grundsubstanz

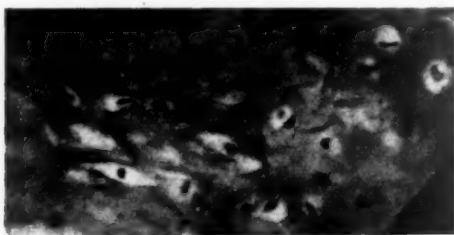


Abb. 9. Fall I. Rippe HNO_3 . Haemat. $\frac{1}{13}$ Immers. Polymorphismus d. Kerne. Zahlreiche leere Knochenkörp.

hat ein eigenartiges Aussehen. Man sieht eine eigenartige streifenförmige Zeichnung, wobei die Streifen wirbelförmig angeordnet sind. Entsprechend der Streifung sind die Zellen angeordnet. Der Ossifikationsgrenze näher nehmen diese eine zur Längsachse des Knochens senkrechte Richtung an. Es scheint, dass auch die Festigkeit des Knorpels hier in verschiedenen Richtungen verschieden gross ist. Die Metaplasie des Bindegewebes der Adventitia zu Knorpel ist nur an einer Stelle zu sehen. Der Perioststreifen fehlt am Humerus ganz (ein Beweis, dass nicht dieser das Wachstum verhindert). An den Rippen ist er vorhanden.

Fall IV.

Der Fötus liegt in Formalin seit 1907 (bis 1913), ein anscheinend ausgetragenes Kind mit typischer hypopl. Ch. An allen 4 Extremitäten je 6 Finger. Die inneren Organe makroskopisch

ohne Besonderheiten. Der Knochen etwas weicher, als bei III. Im Humerus ein Markraum von 2 mm Durchmesser.

Mikroskopisch.

Leber — ohne Besonderheiten.

Nieren — Nekrose einzelner Kanälchen, trüber Protoplasma-zerfall, ungefärbte Kerne, das Lumen mit körnigem Detritus gefüllt.

Nebennieren — Der normale nekrotische Prozess in der Rinde (KERN und THOMAS l. c.) fehlt ganz, keine Hyperämie.

Schilddrüse — ohne Besonderheiten.

Thymus — Die Rinde ist sehr reich an Lymphocyten. Sie lassen sich massenhaft in der Marke finden. Hassal'sche Körperchen haben noch nicht ihre Reife erlangt, da in den zentralen Elementen die Kerne sich gut färben. Zahlreiche komplizierte Körper. Die Eosinophile fallen nicht besonders auf. Die Marksubstanz prävaliert.

Hypophyse — sehr starke Kapillarhyperämie, im übrigen ohne Besonderheiten.

Skelettsystem. Humerus. Eine Metaplasie des Bindegewebes in den Knorpel ist an den oberen Epiphysen nur an der Adventitia von zwei Gefässen vorhanden. Die Balken der Spongiosa stehen nicht parallel zueinander und nicht in der Längsachse, sondern ganz unregelmässig. Sie sind weniger zahlreich, als in der Norm, aber dicker. An der unteren Epiphyse ist eine Metaplasie des Gefässwand-Bindegewebes und des Perichondriums in den Knorpel viel häufiger. Die Knorpelzellen, besonders an den Rippen, sind vermehrt.

Das *Knochengewebe* selbst ist ähnlich, wie in Nr. I, steht aber Nr. II noch näher. Der Knochen ist dicht, hart. Seine Grundsubstanz nimmt nicht überall die Farbe gleich stark an. Ihre Struktur ist auch an verschiedenen Stellen verschieden. — Beides Befunde, die auch in den übrigen Fällen zu sehen sind. Oft ist sie parallelfaserig. Da aber, wo die Zellen anormal und jünger aussahen, schneiden sich die Fasern in allen Richtungen, so dass ein Netz oder Geflecht entsteht. Stellenweise fehlen die Fibrillen ganz. Das Gewebe sieht dann homogen aus, ist aber stark mit Haematoxylin gefärbt und macht einen leicht gekörnten Eindruck.

Die *periostale Ossifikation*, besonders an den Rippen, ist wie bei den übrigen Fällen beschleunigt. Man sieht im kalkhaltigen Gewebe eingeschlossene Zellen mit bläschenförmigem Kern, reichlichem basophilen Protoplasma, die von den Osteoblasten nicht zu unterscheiden sind. Sie liegen meist in Reihen und Ketten gruppiert. An der Oberfläche sind sie zahlreicher, in den inneren Schichten spärlicher. Man sieht auch hier *absterbende Zellen*, die aber meist nicht durch Pyknose und Caryorrhexis sondern durch

Caryolyse zugrunde gehen. Die Schmorl'sche Färbung der unentkalkten Präparate gibt dieselben Bilder, wie bei Nr. I. In der Encoche kann man auch hier gut einen allmählichen Übergang von typischen jungen Bindegewebszellen durch chondroide zu typischen Knochenzellen sehen. Die Zellen bilden allmählich Ausläufer, die zu langen typischen Strahlen auswachsen. Im Frühstadium haben die Zellen nur stachelförmige Auswüchse und



Abb. 10. Fall I. Rippe. Undecalc. Schmorl'sche Färbung. Trabekel d. Spongiosa. Verschieden starke Färbbarkeit d. Grundsubstanz, dicht stehende, teils complizierte und anastomosierende Knochenkörperchen; leere Knochenhöhlen. Knochenmark nicht dargestellt.

breite Anastomosen. Der Prozess geht im ganzen so vor sich, wie es bei Nr. I. beschrieben wurde.

Fall V.

Ein ausgetragenes Kind, war schon sezirt, alle Eingeweide fehlen. Verhältnismässig schwach ausgebildeter Fall von Ch. hypopl. In den unteren Femurepiphysen Knochenkerne von 2 mm Grösse. Keine Missbildungen. In der Mitte der Humerusdiaphyse kein Markraum, an den Enden ist er gut entwickelt.

Das Knochengewebe sehr kompakt und hart. Knochenkerne an den oberen Epiphysen.

Zur mikroskopischen Untersuchung wurden 4 Rippen und der Humerus entnommen.

Rippen — Die charakteristischen Knorpelveränderungen sind nicht an alle Rippen gleich ausgeprägt. An zweien sind sie sehr schwach. Es besteht nur eine allgemeine Verschmälerung aller Schichten des einseitig wachsenden Knorpels und es ist dabei eine regelrechte Säulenbildung da. In zwei anderen ist der Knorpel viel stärker befallen. Der Hauptunterschied dieses Falles von allen übrigen besteht darin, dass sich in allen untersuchten Rippen Abnormitäten im ruhenden Knorpel finden. Er besteht aus dichten Zellgruppen, die voneinander durch breite zellenlose Grundsubstanzbezirke abgetrennt sind.

Die Knochenbälkchen der Spongiosen enthalten sehr viel persistierendes Knorpelgewebe. Sie sind bedeutend schmaler als sonst und liegen dichter. Im und unter dem Perioste an der pleuralen Fläche aller 4 Rippen gibt es längsgeschichtete miteinander und mit dem Markraum anastomosierende Spalten, die mit Markzellen gefüllt sind und den Eindruck erwecken, als ob sie sub- und intraperiostale Auswüchse des Markraumes wären. Die entsprechenden abführenden Blutgefäße sind reicher, als an anderen Stellen, an kernhaltigen Blutzellen. (bei dem Vergleich mit anderen Chon. fallen waren dieselben Gebilde bei Nr. IV und VI gefunden worden und bei allen Kontrollpräparaten von ausgehenden gesunden Neugeborenen — also handelt es sich um keine Abnormalität, sondern um eine Eigentümlichkeit dieses Alters).

Die Struktur und Architektur des Rippenknochengewebes selbst unterscheidet sich weniger von der Norm, als in den übrigen Fällen. Das Knochengewebe der Rinde sieht auf den ersten Blick normal aus — es besteht in den inneren und äusseren Partien aus normal aussehendem, in den mittleren Schichten aber aus unregelmässig gebautem Gewebe, wie in der mittleren Rinde-schicht der Norm, die aus der Encoche entsteht.

Bei genauerem Zusehen kann man auch in den normal aussehenden Knochenpartien Abnormitäten finden und zwar von Seiten der Kerne, die fast alle gebogen, ausgebuchtet, hufeisenartig, kommaähnlich aussehen. Bemerkenswert ist ferner, dass an den Rippen, wo der Knorpel gelitten hat, der Knochen normaler aussieht und umgekehrt.

Humerus — Die Knorpelveränderungen an beiden Epiphysen sind nur angedeutet. Der ruhende Knorpel ist normal. Der einseitig Wachsende zeigt geringe Veränderungen und hauptsächlich

in den lateralen Abschnitten. Die axialen sehen ganz normal aus von einer geringen Verkürzung aller seiner Zonen abgesehen. In den lateralen Teilen ist eine beträchtliche Verkürzung der Säulenzone, der hypertrophischen und der Regressivschicht, die in diesem Falle vorhanden ist, zu bemerken. An der unteren Epiphyse sind die Abweichungen deutlicher, als oben. Keine Adventitiawucherungen und keine Metaplasie. Die Veränderungen im Gebiete Ranvier'scher Encoche ist schwach ausgebildet. Die Ossifikationslinie ist ganz gerade. Keine vermehrte Ca-Ablagerung. Die Knorpelsäulen liegen ganz regelmässig, nur in den lateralen

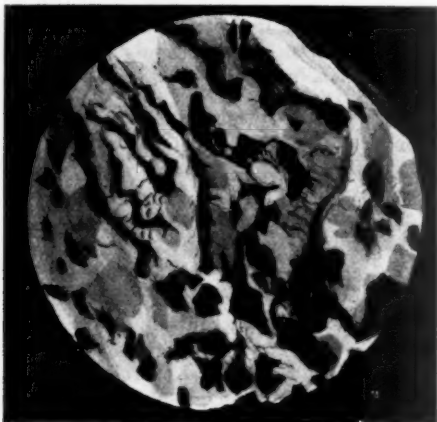


Abb. 11. Chond. Fall I. Humerus. Aus der äusseren Rindenschicht der Metaphyse. Schmorl'sche Färb.

Abschnitten etwas verwirrt. Die Spongiosabälkchen liegen dementsprechend auch vollständig parallel in der Mitte und weniger an den Seiten. Keine vermehrte Knochenbildung. Die Kapillarschlingen wachsen in den Knorpel jeder Knorpelzellensäule entsprechend hinein, wie in der Norm.

Das Knochengewebe des Humerus ist fast normal. In der Diaphysenmitte und an der oberen Metaphyse ist es etwas kompakter. Im unteren Diaphysendrittel ist es nach dem Typus der »mittleren Rindenschicht« (siehe oben) gebaut. Auch hier wird ein solcher Knochen von der Encoche und demjenigen Periostenschnitten, wo sie dem Längswachstum dienen, gebildet. Weiter wird er vom Peri- und Endost mit einem normal aussehenden Knochen bedeckt, teilweise verfällt er auch einer Einschmelzung.

Auch hier ist ein *Zellenuntergang* vorhanden; er erfolgt meist durch Caryolyse. Wo der Knochen normal aussieht und wo es sich höchstens nur um eine Verstärkung der periostalen Apposition handelt, geht die Caryolyse ganz normal vor sich, ohne dass unreife Zellen oder Zellenstränge ins Knochengewebe geraten.

Fall VI.

Ausgetragene Frucht. Von allen Fällen das am stärksten befallene Exemplar. Keine Missbildungen. Sehr starker Fettpolster. Brustkorb klein, von beiden Seiten zusammengedrückt; seine Höhe, sowie der sagittale Durchmesser ebenso verkleinert. Der Leib gross. Die Rippen berühren einander beinahe, die Intercostalräume sehr eng. Auf dem Durchschnitt sehen die Rippen kommaartig aus mit dem pleuralwärts ausgezogenen Schwanz an der unteren Kante. *In den Rippendiaphysen keine Andeutung eines Markraumes oder spongiösen Gewebes; der ganze Knochen besteht aus kompaktem Gewebe, es fehlen sogar die Haversi'schen Kanäle fast ganz.* Der Knochen lässt sich nicht mit dem Messer anschneiden. Lungen kollabiert, Herz — o. B., Thymus — klein, Schilddrüse, Hypophyse — o. B., Leber gross, Milz auch vergrößert, Nieren, Nebennieren — o. B., Humerus — ein Markraum ist in der ganzen Ausdehnung desselben vorhanden, aber schmal, in der Diaphysenmitte beträgt sein Durchmesser 1 mm. Der Knochen ist hart, lässt sich nicht schneiden. Ossifikationskerne in den Epiphysen.

Mikroskopisch. Leber färbt sich schlecht, scheint normal zu sein.

Nieren. Blutungen in den Malgh'schen Knäueln, das Epithel derselben ist an verschiedenen Stellen verschieden stark verändert: trübe Schwellung mit Verlust der Kernfärbung, sehr grosse Vacuolen. Auch in den gewundenen Kanälchen sind Zellenveränderungen zu sehen. Da sich solche veränderte Zellen neben normalen finden, dürfen sie nicht als Artefact angesehen werden.

Milz, schlecht erhalten und schlecht färbbar, scheint normal zu sein.

Lymphdrüsen — ohne Besonderheiten.

Schilddrüsen » »

Nebennieren starke Degeneration der Rindenzellen bis zu den oberen Teilen der Faszikularschicht, keine Blutungen.

Thymus. Keine Involutionszeichen. Das Markgewebe dominiert weniger gegenüber der Rinde als bei Nr. I, aber mehr als in der Norm. Eosinophile spärlich.

Skelettsystem — Es wurden die Rippen und der Humerus untersucht. Aus Versehen war der letztere bei der Bearbeitung

dekalkiniert worden, so dass sich leider keine unentkalkten Schnitte gewinnen liessen.

Humerus ist insofern von grossem Interesse als sich die Veränderungen fast ausschliesslich auf den Knorpel beschränken. Sehr starke Perichondriumentwicklung, sowie sehr starke Ausbildung der Gefässe und der Gefässwände. Zahlreiche Stellen, wo die Grenzen von Binde- und Knorpelgewebe nicht zu finden sind, wo eines allmählich in das andere übergeht. Im Knorpelinnern befindet sich ein Hohlraum, an dessen Grenze man eine stärkere Kapillarenentwicklung, als gewöhnlich sieht, sowie eine Ansammlung von Fettgewebe. Die Knorpelzellen sind multipolar, sternförmig, haben 4—6 Ausläufer, mittels deren sie miteinander in Verbindung stehen. Nach v. GIESON färben sie sich nicht, nehmen aber die Eosinfärbung an und sind daher als Protoplasma-



Abb. 12. Fall I Rippe. Knochengewebe d. Encochegegend. Zellengruppe, die eine gemeinsame Hülle zu haben scheint. Zwei zerfallende Zellen, eine Höhle ist leer — d. h. mit Detrites gefüllt.

auswüchse zu betrachten. Die multipolaren Zellen liegen mehr in den Inneren Abschnitten zu Gruppen angeordnet, getrennt von den normal aussehenden. Zum Perichondrium, sowie zur Ossifikationsgrenze hin geben sie normalem Gewebe Platz. Das Zwischengewebe hat teilweise das gewöhnliche hyaline Aussehen, teilweise ist es mit Fibrillen, die sich nach v. GIESON färben, durchsetzt.¹ Die Ossifikationslinie ist nicht gerade und wird durch einander entgegenwachsende Knorpel- und Knochenmarkgefässe unterbrochen; da, wo sie zusammenstossen, reicht der Markraum hoch in den Knorpel empor. Die Kalkablagerung ist stark und reicht weit nach oben. Keine Säulenbildung, der ruhende Knorpel geht ohne weiteres in den hypertrophischen über; bevor noch die

¹ Solche multipolare Zellen werden als normal für Störe und Haie, beim Kalbe in der Patella, bei der Sepia und den neugeborenen Kindern beschrieben (OGNEW, Lehrbuch der Histologie). Bei Kindern scheinen sie sich wenigstens nicht regelmässig zu finden, da ich sie in meinen Kontrollpräparaten nicht ein einzigesmal gesehen habe.

Zellen genügend ausgewachsen sind, fängt die Kalkablagerung an. Keine Regressivschicht — d. h. keine für dieselbe charakteristischen Zellenveränderungen.

Die Knochenbildung an den Spongiosabälkchen geht ziemlich energisch vor sich; ebenso die periostale Ossifikation. Der Knochen selbst scheint auf den ersten Blick normal zu sein, wenn man von einer vergrößerten Kompaktheit und schwacher Ausbildung der Haversischen Kanäle absieht. Die Osteoklasten fehlen beinahe ganz. Bei aufmerksamerem Betrachten sieht man doch zahlreiche hufeisenartig gebogene Kerne und Karyolysen in den Knochenzellen. Die Zellen liegen verschieden dicht. Oft findet man Bezirke mit leeren Knochenhöhlen, die keine Zellen enthalten. Normaler ist der Knochen nur stellenweise in der Diaphysenrinde. In der Encoche, wo der Knorpel vom Knochen überwachsen wird, sieht man das für diese Stelle übliche Bild: breit miteinander anastomosierende Knochenkörperchen, die teils ganz normale periostale, teils osteoblastenähnliche und unreife, teils Knorpelzellen- oder Knochenzellenähnliche Zellen enthalten. Alle diese Zellarten können geschädigt sein; man sieht Pycnose, Zellzerfall usw. Dieses aus der Encoche gebildete Knochengewebe hat im vorliegenden Falle, im Gegensatz zu allen übrigen, eine temporäre Existenz, da es rasch durch Osteoblasten und perforierende Gefäße resorbiert wird.

Rippen. — Hier nimmt der Knorpel fast gar keinen Anteil an dem Knochenwachstum. Es fehlt jede Andeutung einer Proliferationszone; dicht am ruhenden Knorpel liegt der hypertrophische, wo auch die Ca-Ablagerung erfolgt. Hier ist, wie im Fall I, eine Dislokation des knorpeligen und knöchernen Teiles vorhanden. Der Knorpel ist zur Pleuralseite abgewichen, seine Grenze gegen den Knochenteil ist abgerundet und statt des Markraumes grenzt er mit dem Periost. Der Knochenwachstum findet nicht vom Markraum, sondern von der Seitenfläche des Knorpels statt, von dem derselbe durch eine Perichondro-Periostbindegewebsschicht abgetrennt ist. Keine Andeutung von normaler Spongiosa oder von Knochenbälkchen. Das Knochengewebe der Rippen stellt eine kompakte Masse dar, die nur mit Gefässkanälen durchsetzt ist. Da der Knorpel hier mit dem Markraum, der hier fehlt, in keine Berührung kommt, spielt er beim Knochenwachstum keine Rolle und der Knochen kann nur auf Kosten des Periostes in die Länge wachsen.

Die ganze Rippendiaphyse ist aus dichtem Knochengewebe gebaut, das aus Bälkchen oder Bündeln besteht, die von der Aussenseite pleural- und dorsalwärts ziehen. An der Aussenseite findet die Knochenneubildung statt: der Knochen ist reich an

Zellen, die zu miteinander breit anastomosierenden Komplexen gruppiert sind und osteoblastenähnlich aussehen. Weiter pleuralwärts nimmt ihre Zahl ab, man sieht Karyolyse (Pyknosen sind nicht zu finden), das Zwischengewebe vermehrt sich; kurz — man hat denselben Prozess vor sich, wie bei Nr. I und den anderen. An der Pleuralseite werden die Knochenbälkchen durch eine ununterbrochene Osteoklastenreihe empfangen und eingeschmolzen. Aber auch hier ist der Knochen noch nicht ganz typisch: man findet noch zahlreiche Zellen mit rudimentären, kurzen, nicht ausgebildeten Ausläufern. Bei einigen sind diese varikös erweitert (Onkose RECLINHAUSEN's), man findet auch Tüpfelfelder RECLINHAUSEN's.



Abb. 13. Fall I Rippe. Eine komplizierte Knochenhöhle, die mit vielen Zellen versehen ist. Aus d. chondroiden Gewebe d. Encochegegend. Amitosen.

Fall VII.

Typische mittelstark ausgeprägte Ch. hypopl. Ausgetragen. Die Füße sind mit den Sohlen nach einwärts gerichtet. Der Körper ist etwas mit Lanugo bedeckt, der Kopf stark behaart. Das Kind war seziert; daher fehlen die Nieren, Milz, Pancreas, Epithelkörperchen.

Leber gross. Makroskopisch sind an allen inneren Organen einschliesslich der innensekretorischen keine Besonderheiten zu sehen. Die Rippen lassen sich schneiden, Rosenkranz. Die *Rippen-diaphysen* haben keinen makroskopisch sichtbaren Markraum. Auf dem Schnitt erscheinen sie leicht gefasert; die Fasern sind nicht längs, sondern wie im Fall V schräg — von vorn aussen nach hinten innen gerichtet.

Humerus, lässt sich nicht schneiden, sehr hart. Markraum klein, im Durchschnitt ist an der Grenze des mittleren und oberen Drittels ein Bezirk von 4×6 mm Grösse zu sehen, der

auffallend hart ist. Er liegt im Markraum, hebt sich vom echten Knochengewebe durch seine weissgelbe Farbe, grössere Festigkeit und Sprödigkeit ab. Die Rinde ist gut ausgebildet. Spongiosabälkchen sind spärlich.

Mikroskopisch. Thymus. An einzelnen Gefässen eine Gefässwandverdickung. Keine Eosinophilen, färbt sich schlecht.

Lungen — ohne Besonderheiten.

Schilddrüse. — Gefässwandverdickung und Vermehrung des interstitiellen Bindegewebe.

Leber. Gefässwandverdickung.

Rippen. Knorpelveränderungen, wie in den anderen Fällen; ebenso im Knochengewebe. Der Ossifikationsprozess der Encoche und von Seiten des Periostes, wie bei früher beschriebenen Fällen. Im reif gewordenen Knochen findet man Partien, wo die Zellen ganz normal sind; daneben auch solche Stellen, wo die meisten Zellen im Absterben sind — meist durch Karyolyse und Zerfall der ganzen Zelle in eine staubartige Detritusmasse. Dieser Detritus scheint sich an einigen Stellen mit der anliegenden Grundsubstanz, die hier auch fein gekörnt ist, zu verschmelzen, so dass das ganze Bild an eine Verwandlung der zerfallenen Zelle und der Knochenhöhle, in der sie sich befindet, zur Knochengrundsubstanz erinnert. Seltener sieht man auch pyknotischen Zerfall. An den Osteoblasten des Periostes und Endostes, an den Zellelementen des Knochenmarkes finden sich keine nekrotischen Prozesse.

Humerus. Von Seiten des Knorpels die gewöhnlichen Veränderungen. Das Knochengewebe scheint auf den ersten Blick normal zu sein, ist aber doch verändert. Man kann leicht einen Polymorphismus der Form, Grösse und Färbbarkeit der Knochenzellen finden. In der nächsten Nachbarschaft ganz normaler Zellen finden sich junge osteoblastenähnliche oder absterbende Zellen mit einem Rest eines bläschenartigen Kernes. Es finden sich zahlreiche hufeisenförmige Kerne, viele Zellen sind zu unförmigem Detritus geworden. Ebenso wie an den Rippen geht der Absterbeprozess auch hier in einzelnen Teilen stärker als in anderen vor sich. Auch hier sind neben den absterbenden auch normale und junge Zellen vorhanden. Ähnliche Bilder, wie hier (so auch in Nr. V und anderen) können nicht als Artefact (Verderben des Präparates wegen grossen Alters, Säureresten etc.) angesehen werden, und dies um so weniger, als man sogar in einem und demselben Knochenkörperchen dicht nebeneinander gesunde und kranke Zellen findet (wie Abb. 12). Die Zellen liegen ganz unregelmässig; neben Stellen, wo sie sehr dicht liegen, findet man solche, wo sie weit auseinander stehen. Pyknotischer Kernzerfall ist nicht zu sehen.

Einfache Kernpyknose ist vorhanden, sie kann aber auch als Artefakt angesehen werden. In den Periostosteoblasten trifft man sich karyolitisch auflösende Kerne. Im Periost und stellenweise im Intermuskulargewebe finden sich Anhäufungen von Knochenmarkzellen.

Zusammenfassend lässt sich auf Grund der Untersuchungen sämtlicher 7 Fälle, folgendes sagen:

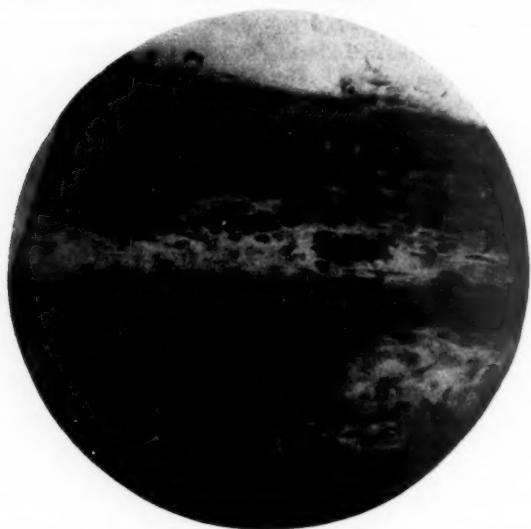


Abb. 14. Ch. Fall I. Rippe. HNO_3 . Haematoxyl. Bildung des periostalen Knochens.

An den inneren Organen einschliesslich der Drüsen mit innerer Sekretion lässt sich kein regelmässiger Befund erheben, ausser einer Lebervergrösserung und einer Verbreitung des Markanteiles des Thymus. In den Fällen VII, IV und III finden sich Missbildungen.

Skelettsystem — Was den Knorpel betrifft, so sieht man Veränderungen, die von allen Forschern als typisch für die Ch. beschrieben worden sind, von verschiedener Stärke. Nämlich im ruhenden Knorpel findet sich Polymorphismus und

verschiedene Grösse der Zellen, die verschieden dicht stehen. Am meisten ist der proliferierende Knorpel beeinträchtigt; Eine Knorpelwucherung fehlt (nur im Fall V ist sie vorhanden, dabei aber herabgesetzt). Die Hypertrophie der Zellen fängt in der Höhe der untersten Schichten des ruhenden Knorpels an, ohne dass es zu einer Zellvermehrung kommt, und die Säulenzone fehlt ganz. Die Regressivschicht fehlt auch, da die Ca-Salze sich früher ablagern, als die Zellen das Aussehen der Regressivzellen angenommen haben. Da die Knorpelzellen keine Säulen bilden und in jenen Bezirken, wo das Wachstum vor sich geht, ungeordnet nach allen Seiten hin wachsen, kommt es zu einer gestörten Anordnung der Knochenbälkchen, die schräg liegen oder gekrümmt sind. Die Gefässschlingen, die aus dem Markraum ins Knochengewebe einwachsen und normal jeder Säule entsprechen, durchbrechen hier den Knorpel an breiteren Stellen, ziehen quer und sahräg hindurch und schneiden grössere Bezirke ab. Deswegen ist die Knorpel-Knochengrenze nicht gerade. Ausser diesen allgemein bekannten Tatsachen findet sich in allen Fällen, wie gesagt, ein allmählicher Übergang vom Knorpelgewebe zum Bindegewebe der Adventitia der Knorpelgefässe und des Periostes — d. h. eine *Metaplasie*.

Der Knochen zeigt in allen 7. Fällen eine mehr oder weniger deutliche Abweichung von der Norm. Als Basis aller Schlussfolgerungen nehme ich den Fall I an, wo die Autopsie wenige Stunden nach dem Tode stattfinden konnte, und wo man sicher sein kann, dass die Veränderungen keine Kunstprodukte sind. Die übrigen Fälle bestätigen nur das, was hier gefunden wurde. Der Knochen ist hart und kompakt, die Resorptionsvorgänge am neugebildeten Knochen sind herabgesetzt mit Ausnahme derjenigen Stellen an den Rippen, wo wegen der Kniekung an der Knochen-Knorpelgrenze der sich neubildende Knochen gegen das gegenüberliegende Periost wächst und da auf eine ununterbrochene Osteoklastenreihe stösst. Ferner finden wir eine verstärkte und beschleunigte, meist qualitativ veränderte Osteoneose, Nekrose der Osteoblasten und Knochenzellen, destruktive und progressive Prozesse im Knochengewebe.

Zur Frage über den »Rosenkranz« bei der Chond. lässt

sich folgendes sagen. Dass der Rosenkranz hier auf keine Weise als ein Zeichen von Rachitis zu deuten ist, ist ohne weiteres klar. Dass es sich um keine Fraktur handelt, glaube ich auch mit einiger Sicherheit behaupten zu können. Ich glaube, das Zustandekommen der geschilderten Veränderungen folgendes verstehen zu müssen: da der Knorpel sehr schwach wächst, bleiben die axialen Knochenteile im Wachstum zurück, das Periost aber, speziell seine Elemente in der Encochegegend, wuchern sehr rasch und deswegen kommt eine ungleiche Verlängerung des axialen und des periostalen Knochenteiles zustande. Dies aber hat zu Folge, dass sich die Rinde einkerben muss und das findet am nachgiebigsten Teil, d. h. in der Encochewucherungszone statt. Die Einkerbung kann nach innen oder nach aussen erfolgen. Im ersten Fall entsteht der Perioststreifen mit dem Querbalken der Autoren, im zweiten Falle hingegen die »Rosenkranzverdickung«. Der gleiche Umstand — das ungleiche Wachstum des axialen und peripheren Teiler eines Knochens — führt auch ein zweites mechanisches Moment herbei, nämlich eine Zugwirkung. Diese hat aber, wie bereits bekannt (Knochencallus), eine das Wachstum anregende Wirkung. Was die *Veränderungen der periostalen Osteogenese* im allgemeinen betrifft, so kann sie qualitativ und quantitativ verändert sein. Eine reine Beschleunigung habe ich dort angenommen, wo ich eine dichte Osteoblastenreihe an der Knochenoberfläche fand. Die Osteoblasten haben im erwähnten Falle ein besonders dunkles basophiles, gekörntes Protoplasma, das an dem basalen Teil etwas längst gestreift ist. Eine gleiche, aber weniger deutliche Streifung ist an den anliegenden Knochenteilen zu sehen. Zuweilen ist aber der basale Osteoblastenteil deutlich vakuolisiert. Jedenfalls sind die Osteoblasten vom Knochengewebe nicht so deutlich, wie die Osteoklasten abgegrenzt, sondern gehen allmählich ins Knochengewebe über. Wie findet dieser Übergang statt? Gibt es hier eine Sekretion oder Exkretion wie im Drüsenepithel oder aber handelt es sich um eine Verwandlung des peripheren Zellenabschnittes zum Knochen? Das sind Fragen, die sich allein auf Grund meiner Präparate nicht entscheiden lassen.

Nur eines lässt sich sagen: Bei dieser einfachen Beschleunigung der Osteogenese lässt sich kein Untergang der Osteoblastenzellen feststellen. Nur bei den Fibroblasten war an vereinzelten Stellen eine allmähliche Verwandlung zu Knochengrundsubstanz zu bemerken.

In den Fällen I, II, III, IV, V und VII, ebenso wie im Falle VIII, demjenigen des Dr. Koltypin s. s. 49, sind neben diesen quantitativen Veränderungen auch qualitative vorhanden. Insbesondere sind sie an den Rippen und zwar an einer Seite derselben ausgeprägt. Hier beteiligen sich am Ossifikationsprozess viel zahlreichere Elemente — nämlich alle Teile des Periostes. Die Ca-Salze können hier sogar in den Fibrillen der Periostkambiumschicht ausfallen. Zuerst wird der Kalk in Form von Körnchen angelagert, diese fließen bald zusammen und auf diese Weise entsteht ein geflechtartiges Knochengewebe. Zwischen diesen verknöcherten Bindegewebsfibrillen liegen die Zellen, die hier ein osteoblastenähnliches Aussehen haben und oft zu Strängen angeordnet sind. Wenn man übereinstimmend mit den meisten Autoren den Osteoblasten als Differenzierungsprodukt der Periostzellen ansieht und sie mit den letzteren genetisch zusammenbringt, so kann man hier eine *Beschleunigung* des Verknöcherungsprozesses annehmen. Da sich aber hier typisches Bindegewebe zu Knochen verwandelt, der Kalk noch im Periost sich ablagern kann und Periostzellen im verknöcherten Gewebe eingeschlossen werden können, um sich hierauf allmählich zu typischen Knochenzellen zu verwandeln, kann man auch von einer *qualitativen* Abweichung, von einer *Metaplasie* sprechen.

Derselbe Prozess findet auch bei der Knochenbildung an den Elementen der Encoche statt. Da aber die Encoche der Grenze zwischen Perichondrium und Periost entspricht, erinnern auch die sich hier entwickelnden Zellen zugleich an Knochen- und Knorpelzellen. Dasselbe gilt auch für die Grundsubstanz. Hier ist auch eine Beschleunigung der Osteogenese vorhanden, die so weit geht, dass nicht ganz differenzierte, unreife Gebilde in Mitleidenschaft gezogen werden, woraus eine Metaplasie der

Encocheelemente durch ein chondroides Gewebe zum Knochengewebe entsteht.

Eine weitere Eigentümlichkeit unserer Fälle (ausgenommen Fall VI) stellen eigenartige nekrotische Vorgänge an den Osteoblasten des Peri- und Endostes und der Encoche-Elemente dar. Sie sind hauptsächlich an den Stellen zu finden, wo eine metaplastische Ossifikation stattfindet. Derartige Vorgänge konnte ich weder selbst in normalen Fällen finden, noch ist in der Literatur darüber etwas erwähnt.

Ausser den früher erwähnten Arbeiten über den Zustand des Knochengewebes bei Chondrodystrophie gibt es nur eine Arbeit von COLLMAN (V. A. 1901, Bd. 166) der an der Knorpel-Knochengrenze eine Neubildung von Knorpel von Seiten des Periostes und seine Metaplasie zu Knochen konstatierte. Der Knochen hat, nach Collman, hier keinen lamellären Bau, färbt sich dunkelblaurot, seine Zellen sind rund-oval, unregelmässig angeordnet und an Zahl vermehrt. Dieser Knochen kann von einem helleren von Seiten des Peri- und Endostes ausgehenden Knochengewebe umkleidet werden.

Ob COLLMAN dasselbe, was ich, gesehen hatte, ist aus seiner Beschreibung nicht klar zu ersehen. Scheinbar hat er etwas ähnliches auch Anormales, gefunden, doch, wie alle Anderen, dem Gegenstand nicht viel Beachtung geschenkt.

Im Knochengewebe, das sich periostal und von der Encoche aus bildet, sieht man einen Übergang von Bindegewebe zu Knochen, indem sich in der Zwischensubstanz und den Bindegewebsbündeln Kalksalze ablagern, die dazwischen vereinzelt und in Zügen liegenden Zellen allmählig sich zu osteoblasten-ähnlichen (in der Encoche zu chondroiden) und später zu Knochenzellen umwandeln. Man sieht, dass sie allmählich lange und schmale Ausläufer ausbilden. Einige Zellen gehen zugrunde, einige zeigen amytotische Teilungsfiguren. Die Grundsubstanz vermehrt sich teils auf Kosten der absterbenden Zellen, deren Raum durch sie eingenommen wird, tiels wahrscheinlich durch Sekretion der Zellen. (Ob dabei eine wirkliche Sekretion stattfindet oder eine unaufhörliche Umwandlung der peripheren Protoplasmateile zu Grundsubstanz oder ob der Vor-

gang auf eine andere Weise zustande kommt, ist noch ganz unklar. Sicher ist nur, dass die Zellen irgendwie Grundsubstanz ausarbeiten können, da ihr Absterben vor der Geschwindigkeit der Grundsubstanzvermehrung zurücktritt.)

In diesen Knochen haben wir zwei Prozesse vor uns: einen *progressiven* und einen *regressiven*. Progressiv ist er im Sinne einer Umwandlung der Bindegewebszellen zu Knochenzellen, der Vermehrung der Grundsubstanz und der Vermehrung der Zellen — interstitielles Knochenwachstum. Normale *mitotische* Zellteilung habe ich nur an einzelnen Stellen sehen können. Die Amitose aber, die hier zu finden ist, stellt einen regressiven Prozess dar, da sie nach den herrschenden Ansichten eines der frühesten Zeichen der Degeneration und der regressiven Prozesse in den Zellen darstellt. Diese Amitosen nebst den Zellenekrosen und dem Kernpolymorphismus stellen hier die regressiven, krankhaften Veränderungen dar.

Es erübrigen sich noch einige Fragen, die sich beim *Studium der Thioninpräparate* ergeben. Bevor ich aber zu diesem Thema übergehe, seien noch die Ansichten von RECKLINHAUSEN (l. c.) erwähnt. Auf Grund seiner Untersuchungen an rachitischen, malacischen und anders erkrankten Knochen kommt er zu folgenden Schlüssen: die Grundsubstanz eines normalen, gesunden Knochengewebes nimmt die Farbe gar nicht an, blau färbt sich der Knochen, der noch nicht mit Kalksalzen imprägniert ist, rot jener, der kalkhaltig war, aber seines Kalkgehaltes beraubt ist — *Halisterese*. Ausser dieser Rotfärbung des halisteretischen Knochengewebes findet man nebenbei auch Abnormitäten an den Knochenkörperchen: sie vergrössern sich, ihre Ausläufer werden dicker, erhalten variköse Auftreibungen, können zerfallen oder den Verband mit den Zellen verlieren. (*Getüpfelte Lamellen*.) Einzelne Knochenkörperchen können zu komplizierten Gebilden zusammenfliessen. In einigen Fällen sieht man bei rachitischen Knochen Veränderungen an den Grenzen zweier Knochenlamellen oder besser — an ihrer Oberfläche. Es entstehen da oberflächliche Erosionen, Defekte, Höhlen im Knochengewebe, die landkartenartig aussehen. Diese Stellen färben sich natürlich auch rot.

Die Behauptung v. RECKLINHAUSEN, dass diese Veränderungen eine Halisterese bedeuten, können noch nicht als genügend begründet angesehen werden. Das ist nur eine der Möglichkeiten. (Dieses Thema hoffe ich in einer anderen Arbeit, die unter den obwaltenden Verhältnissen nicht beendet werden konnte, noch zu besprechen.)

Ich bin ganz sicher, dass auf die Chondrodystrophie seine Schlüsse nicht ohne weiteres ausgedehnt werden können. Seine Behauptung, dass die Blaufärbung auf Kalkmangel beruhe, scheint bei der Chondrodystrophie nicht richtig zu sein. Man sieht da zahlreiche Knochenpartien, die sich deutlich blau färben und keine Karminfärbung annehmen und dabei so fest verkalkt sind, dass es sogar mit einem scharfen Messer nicht gelingt dünnere Schnitte zu führen. Das Blau ist dabei viel intensiver als bei rachitischen Knochen. Wenn man ein Präparat einer Periostossifikation, das mit Thionin gefärbt ist, vor sich hat, so sieht man den Knochen in dem äusseren-jüngeren Teil stark blau gefärbt; weiter nimmt die Intensität der Farbe allmählich ab, um schliesslich ganz normal ungefärbt zu bleiben. Zieht man in Betracht, dass hier der blaue Knochen jung ist, die Zellen noch unreif, so kann man die Färbung ganz anders erklären: der Knochen ist noch nicht fertig ausgebildet, nicht, dass er noch kalklos ist (dies ist er nicht), sondern ihm fehlt noch ein anderer, zunächst unbekannter Bestandteil, der ihm erst das normale Aussehen verleiht.

An anderen kalkhaltigen Stellen, an denen sich absterbende und in Teilung befindliche Zellen finden, der Knochen also nicht mehr jung ist, färbt er sich ebenso blau. Der Knochen kann also auch kalkhaltig, aber irgendwie qualitativ verändert sein und sich zugleich blau färben. Andererseits lassen sich auch bei der Chondrodystrophie zahlreiche Stellen finden, wo im blau gefärbten Knochen destruktive Prozesse vor sich gehen. Beobachtet man eine Stelle, wo ein Gefäss in den Knochen eindringt, so findet man, dass ihrem Einwachsen eine Veränderung der Knochenkörperchen vorauszugehen scheint. Die Knochenzellen zeigen an diesen Stellen oft Degenerationerscheinungen, wie Chromatolyse, Pyknose oder Mitosen. Ihre

Ausläufer sind oft erweitert, stellenweise varikös. Oft ist es schwer zu entscheiden, ob man es mit einem erweiterten Ausläufer oder aber mit einem kleinen Knochenkörperchen zu tun hat. Benachbarte Knochenkörperchen fließen zusammen und es findet eine Einschmelzung der Grundsubstanz statt.

Beim Durchsehen einer Reihe von Schnitten des Chr. Knochens, die mit Thionin gefärbt sind, zeigt sich, dass die blaue Farbe des Knochens nicht Fehlen des Kalkes bedeutet, sondern eine andere Abweichung — entweder Unreife, Unfertigkeit des Knochens oder eine sekundäre Krankhafte Veränderung, aber nicht ausschliesslich im Sinne einer Halisterese. Eher kann sie durch eine Abnormität des organischen Anteils bedingt sein, die durch veränderte Lebensvorgänge der Knochenzellen hervorgerufen wird. Dass die Knochenzelle eine Art trophisches Zentrum für das umgebende Gewebe darstellt, geht aus den Untersuchungen von VIRCHOW, der von Zellterritorien spricht (cit. nach Recklinhausen, l. c.) RECKLINHAUSEN (l. c.), der der Zelle eine kalkberaubende Eigenschaft zuschreibt, Prof. N. S. KORSAKOW (Russ. Diss. Moskau 1883 und Med. Obosr. 1892), der auch eine Art von Zellterritorien bei der Karminfärbung schildert. Derselben Ansicht sind auch SCHMORL, LOOSER u. a. Diese Ansicht hat auch ihre Stütze im Aufbau des Froschknochens (KATSCHENKO, Arch. für mikr. Anat. 1881, Bd. 18), bei dem der periostale Knochen das ganze Leben hindurch vom chondralen scharf getrennt bleibt. Die Ausläufer aller Zellen des periostalen Teils sind periostwärts gerichtet, die des chondralen Teils dagegen markhöhlenwärts. Da in der Corticalis der langen Froschknochen Blutgefässe und Haversische Kanäle vollständig fehlen, so muss der gesamte Stoffwechsel des Knochens nur durch die Zellen und ihre Ausläufer stattfinden.

Damit die Knochenbildung stattfinden kann, müssen die betreffenden Zellen — Osteoblasten-Bindegewebszellen und Knochenzellen —, einen gewissen Entwicklungsgrad, eine gewisse Reife haben. Bei der Ch. scheint die Zelle diese funktionelle Reife schon erreicht zu haben, bevor sie noch ihre morphologische Reife erlangt hat, oder bevor sie noch morphologisch völlig

ausgebildet ist. Es ist also leicht zu begreifen, dass, wenn sich im Knochen unreife, sich teilende, absterbende und überhaupt kranke Zellen befinden, auch die von ihnen trophisch abhängige Grundsubstanz nicht normal bleiben kann.

Was das *Wesen* und die *Ätiologie der Chondrodystrophie* betrifft so sind die Ansichten bis jetzt recht verschieden. KAUFMANN (l. c.) und seine Schule nehmen ein Vitium primae formationis an, das sich hauptsächlich auf den Knorpel erstreckt. Viele legen grosses Gewicht auf den Hereditätsfaktor. Andere wieder sehen den Schwerpunkt in den endokrinen Drüsen, die entweder primär oder sekundär durch irgendwelche Intoxikationen der Infektionen geschädigt sein müssen. Die einen beschuldigen die Drüsen des Fötus, die anderen die der Mutter. UETEL: (cit. nach Schenk-Russ. Diss. St. Petersburg. 1910), PORAK & DURANTE (Nouv. Icon. de Salp. 1905 T. 18), CESTAN (Nouv. Iconogr. de Salp. T. 14), RISBITH nehmen eine exogene Mikrobeninfektion an, die zu einer fötalen Knorpelentzündung und seiner »Sklerose« führt; nach POZAK & DURANTE kann auch eine Intoxikation von Seiten des mütterlichen Organismus stattfinden.

FRANCHINI, ZONASI (Nouv. Icon. de Salp. 1910 T. 23), PONCET, LERICHE (Annales de med. et chir. inf. 1903), LAUNNOIS, APERT (Ann. de med. et chir. inf. 1902, Bd. VI) sehen die Chondrodystrophiker als eine physiologische Abart der Species Homo sapiens an, wie der Dachshund, Foxterrier kein pathologischer Typus, sondern eine physiologische Abart der Species canis domestica ist.

JANSEN (Journ. of Anat. a. Physiol. 1913, Bd. 47), WIESERMANN (Arch. f. Entwicklungsmech. 1908, Bd. 26) und FRANQUÉ (Cit. nach WAGNER, Arch. für Gynaekol. 1913, Bd. 100) beschuldigen mechanische Momenten; der erste schreibt es einer Enge des Amnion, der andere einer Enge der Haut des Fötus zu.

BERTOLOTTI (Presse méd. 1913) nimmt ein Stehenbleiben auf einer fötalen Entwicklungsstufe an.

Welche von diesen Theorien ist die richtige? Die Ansicht von PONCET u. LERICHE (l. c.) muss verworfen werden, da sie

das häufige Zusammentreffen von Ch. und anderen angeborenen Missbildungen nicht erklären kann, denn eine Missbildung kann nie physiologisch sein. Gegen ihre Ansicht spricht auch die Tatsache, dass von den Chondrodystrophikern nur die relativ schwächer entwickelten Fälle am Leben bleiben; diejenigen aber, die stärker von der Krankheit befallen sind, sind nicht lebensfähig, was mit einer physiologischen Abart nicht leicht zu vereinigen ist.

Die mechanische Theorie von JANSEN, FRANQUÉ und WIESERMANN (l. c.) erklärt auch nur einen Teil der Missbildungen; kann aber auf keine Weise das extrauterine Verstärken der Verunstaltung [Fälle von FRANCHINI u. ZANASI (Iconogr. de Salp. 1910, Bd. 23) und unser klinischer Fall] oder den extrauterinen Anfang der Krankheit erklären (STARKER und DZERCHINSKI (Russ-Korsakows Journ. f. Neurol. u. Psychiatrie 1910), COURTIN (Arch. de med. des enf. 1906), DZIEMBOWSKI (poln.; ref. Ztschr. f. K. 1910, Bd. 71), BAUMEL u. MARGAROT (Nouv. Icon. 1913), FRANKENHEIM, MOLODENKOW (Russ. Korsak. Journ. Neur. u. Psychiatrie 1910), SCHRUMPF, PARHON u. SCHUNDA (Nouv. Icon. de Salp. 1913), HUTSCHINSON (Revue Neurol. 1910), FALTA (Die Erkr. der Blutdrüsen Berl. 1913), SPRINGER, BERTOLOTTI (Presse med. 1913). Die atypischen, einseitigen und die Fälle, wo die Krankheit auf eine Extremität oder einen Knochen beschränkt ist, bleiben auch unerklärt, ebenso wie die Zellenveränderung am Knorpel und Knochen, die auf eine Lebensveränderung derselben hindeuten. WIESERMANN, der die Haut als Wachstumshindernis ansieht, scheint auch Unrecht zu haben, da die Wachstumshemmung stark die Extremitäten betrifft, die Hautveränderungen aber, wie Verfasser sagt — stärker in der Bauch- und Brustgegend entwickelt sind. Seine Theorie erklärt die Rhizomelie¹ nicht; sie scheint auch an Wahrscheinlichkeit zu verlieren, wenn man die klinischen Hautveränderungen in Betracht zieht — die Haut ist in deutlich ausgebildeten Fällen eher breit, als eng, ähnelt einem zu breiten und grossen Kleide. SUMITA (Jahrg. f. K. 1913),

¹ Rhizomelie = Verkürzung d. proximalen Gliedteile.

der die Haut histologisch untersucht hat, fand da keine Abnormitäten.

Gegen die Hypothese von BERTOLOTTI, der die Ch. als ein Stehenbleiben im fötalen Entwicklungsstadium ansieht, spricht auch die schon früher erwähnte Tatsache der häufigen Combination derselben mit Missbildungen, der rhizomelische Typus der Gliedverkürzungen etc.

Gegen alle Abarten der innensekretorischen Theorie spricht folgendes: 1) Keine von den endocrinen Drüsen weder bei der Hyper- noch bei den Hypofunktion kann am Skelett etwas der Ch. ähnliche hervorrufen, 2) Die innersekretorischen Drüsen des Fötus, glaube ich, dürfen garnicht in Betracht kommen, da es in der Literatur keine übereinstimmenden Angaben über ihre Veränderungen bei der Ch. gibt. In meinen Fällen, die untersucht waren, kann höchstens von einer etwas grösseren Entwicklung der Marksubstanz der Thymus (ohne Involutionszeichen der Rinde) die Rede sein. Diese, sowie die übrigen — nicht gesetzmässigen Veränderungen an anderen Organen —, möchte ich eher nicht als Ursache der Chondrodystrophie, sondern als eine mit derselben gemeinsame Folge der unbekannten Noxe, die ihr zugrunde liegt, ansehen. Ferner kann bei Anomalie der inneren Sekretion, des Fötus eine Compensation von seiten der Mutter stattfinden. Diese Schlussfolgerung darf aus den Beobachtungen von DIETERLE (V. A. 1906, Bd. 184), PINELES (cit. nach BIEDL) gezogen werden; diese haben je einen Fall von angeborener Athyreose beschrieben, wo bei der Geburt gar keine spezifischen Abnormitäten zu sehen waren und das Bild des Myxödeme erst nach einigen Monaten sich zu entwickeln begann.

Eher könnte man an eine Dysfunktion des endokrinen Systems der Mutter denken.

Von allen Theorien scheint mir die wahrscheinlichste diejenige von KAUFMANN und die Intoxicationstheorie zu sein. Es muss eine Combination von zwei Momenten — einer allgemeinen Familiendegeneration mit einer Intoxication des Fötus sein. Die Degeneration schafft den Boden, die Intoxication bzw. die Infection stellt das auslösende Moment dar. Bei

stärkerer Intoxication stirbt die Frucht noch intrautein ab, bei mittlerer wird sie als sehr schwaches Wesen geboren.

Nach der Geburt kann die schädliche Noxe verschwinden, kann aber auch extrauterin weiter wirken — dann kommt es zur Verstärkung der Krankheit; oder sie kann ihre Wirkung erst nach der Geburt entfalten — und das erklärt die extrauterinen Fälle. Die Annahme einer Noxe wird durch einige Experimente bestätigt.

KURPIUWEIT (V. A. Bd. 163) hat Rattenknochen mit AgNO_3 geätzt und nach einigen Tagen eine Vergrößerung der Knochenkörperchen, Polymorphismus derselben und Bilder, die an Zusammenschmelzen oder Teilung einzelner Körperchen erinnern, ferner mehrkernige Zellen gefunden. Nach 6—14 Tagen fand sich eine Osteophytenbildung, deren Zellen gross und unregelmässig waren.

LANG (Strickers med. Jahrb. 1871) sah bei künstlicher Knochenentzündung Körperchen, die 5 oder mehr Knochenzellen von verschiedener Form in sich einschlossen.

FEHER (V. A. 213, 1913) konnte an Leichen von Kindern, die an verschiedenen Infektionskrankheiten gestorben waren, eine »starke Degeneration der Knochenkörperchen und ihrer Ausläufer« konstatieren.

KOSTENKO (Russ. Diss. Moskau 1912), der Kaninchen 1,0—2,0 ccm Milchsäure in die Knochen injizierte, hat an denselben Veränderungen, die in »einer Schwellung der Knochenkörperchen, Segmentation ihrer Ausläufer, kleinen nekrotischen Herden, d. h. Knochenkörperchen ohne Zellen, bestanden«, gefunden. Ebensolche, aber stärker ausgeprägte Veränderungen hat er an den Knochenzellen bei Ostitis fibrosa, die er als eine chronische Entzündung ansieht, gefunden. KOSTENKO erwähnt eine Arbeit von CHIARI (Ziegl. Beitr. 1893), der bei Ostomyelitis variolosa ähnliche Veränderungen im Knochengewebe konstatierte.

Alle diese Tatsachen zeigen, dass verschiedene chemische und toxische Noxen am Knochengewebe Bilder, die jenen bei der Chondrod. ähnlich sind, hervorrufen können. Es fehlen noch Experimente, die etwas ähnlichem am Knorpel zeigen,

aber das, was man am Knochengewebe bei dieser Krankheit sieht, lässt doch eine noch unbekannte Intoxikation der Frucht als Ursache der Ch. sehr wahrscheinlich erscheinen. Wegen häufigem Zusammentreffen von Ch. und allerlei Missbildungen muss dabei auch eine allgemeine Degeneration mitspielen.

Nachdem die Arbeit schon ganz beendet war, hatte ich Gelegenheit mit noch einem Fall bekannt zu werden, den ich der Liebenswürdigkeit des Herrn Dr. KOLTYPIN verdanke. Da er diesen Fall selbst bearbeiten und zu veröffentlichen die Absicht hat, kanu ich auf die Einzelheiten nicht eingehen.

Es handelt sich um ein dreijähriges, an Pneumonie gestorbenes Kind. Mit dem Sektionsprotokoll bin ich nicht bekannt, ebensowenig mit der Krankengeschichte. Zur Verfügung hatte ich nur gefärbte Schnitte. Die Knochen waren sämtlich entkalkt. Alle Schnitte sind mit Haematoxylin-Eosin gefärbt.

Von den inneren Organen lässt sich nichts besonderes sagen; erwähnen möchte ich nur, dass in den mittleren Abschnitten des Trachealknorpels die Zellen vergrössert sind und wie diejenigen der Regressivschicht des einseitig wachsenden Knorpels der Epiphysenlinie aussehen. Die Gestalt und Lage derselben ist im übrigen normal. Da ich keine Vergleichsobjekte hatte, halte ich mich nicht für berechtigt daraus irgend welche Schlüsse zu ziehen.

Von den Knochen kamen zur Untersuchung: die obere Tibia-epiphyse Humerus, Femur, Ulna, Rippen, Schlüsselbein und Schädeldachknochen. Die Ergebnisse der Knochenuntersuchung bestätigen im allgemeinen dasselbe, was ich an meinen Präparaten gefunden habe:

a) Die Knorpel- und Knochengewebsveränderungen sind an einzelnen Knochen verschieden stark ausgebildet. Ein Parallelismus zwischen ihnen ist eher eine Ausnahme, als Regel. Jedenfalls sind es voneinander unabhängige Dinge.

b) Sehr interessante Bilder findet man in der äusseren fibrösen Periostschicht der Ulna: die Bindegewebszellen liegen ungleichmässig dicht, sind polymorph, zuweilen zu Reihen und zusammenhängenden Strängen angeordnet, es sind auch Pynosen und Amitosen zu sehen; kurz — man sieht hier dieselben Bilder, wie an jungen periostalgebildeten Knochen.

c) Der Perioststreifen am Humerus ist aus einem lockeren Bindegewebe gebaut und stellt eine kontinuierliche Fortsetzung der

inneren Periostschicht dar, die ebenso gebaut und dieselbe Veränderung darstellt. Die meisten Kerne haben ihre Färbbarkeit verloren, obgleich sie sich in der äusseren-fibrösen Schicht gut färben. Neben solchen finden sich auch pycnotische Kerne. Die Veränderung befällt nicht das ganze Gewebe gleichmässig, sondern nimmt nur grössere oder kleinere Bezirke ein. An denselben Stellen findet man auch andere Kernveränderungen — man findet einen allmählichen Übergang von normal aussehenden zu ganz fadendünn gewordenen, in die Länge ausgezogenen und verschiedenartig gewundenen Gebilden, die verschieden gross sind und in einigen Zellen nur als Spuren von Kernsubstanz existieren. Die in der nächsten Nähe liegenden Gefässwandzellen haben ganz normal aussehende Kerne. Die anliegende jungen Knochenpartien haben aber in Bezug auf die Zellenbeschaffenheit dasselbe anormale Aussehen. Es ist also eine *umschriebene Binde- und Knochengewebschädigung* da. Im übrigen sieht der Knochen und das Knochenwachstum ebenso wie im Fall I und and. aus.

d) Das hauptsächlichste Interesse dieses Falles besteht darin, dass hier *Bindegewebsknochen, Clavikula und Schädelknochen* untersucht waren und dabei das Knochengewebe *in demselben Sinne verändert* gefunden war, *wie an den langen Röhrenknochen und Rippen. Schlüsselbein* — die Knochenzellen liegen ungleichmässig dicht. An der Stelle, wo das Längenwachstum stattfindet, hat der Knochen dasselbe Aussehen, wie in der Encochegegend — dicht gedrängte, zu Gruppen angeordnete, mit reichlichem basophilem Protoplasma versehene Zellen; an den Kernen sieht man da Amitosen und Caryolysen. Das Ganze sieht dem Chondroiden gewebe der mittleren Rindeschicht und der Encochegegend sehr ähnlich. Am *Schädelknochen* — Polymorphismus, verschieden dichte Lage der Zellen, zahlreiche, karyolytisch absterbende Zellen und leere oder mit staubartigem Detritus ausgefüllte Knochenhöhlen.

Also — der reine Bindegewebsknochen, der zu dem Knorpel in gar keinem Verhältnis steht, ist hier in demselben Sinne verändert, wie der periostal gebildete und der lange Röhrenknochen.

Zusammenfassung.

1. Bei der hypoplastischen Chondrodystrophie findet man ausser einer Verminderung der Wachstumsenergie des Knorpels eine Beschleunigung der Kalkablagerung in der Grundsubstanz des Knorpels — sie findet statt in der hypertrophischen Zone und sogar im ruhenden Knorpel selbst.

2. Die Grösse und Form, das Aussehen, die Dichte der Zellen des ruhenden Knorpels ist verschieden und variiert nicht nur von Fall zu Fall, sondern ist in verschiedenen Knochen eines und desselben Falles und sogar an verschiedenen Stellen eines Knochens verschieden.

3. Ein häufiger, fast regelmässiger Befund ist eine Wucherung der Adventitia der Knorpelgefässe und ein allmähliches Übergehen derselben in die Grundsubstanz. Dasselbe findet sich im Perichondrium.

4. Der dystrophische Prozess beschränkt sich keinesfalls auf den Knorpel allein. Er ist immer auch im Knochengewebe vorhanden. Da sieht man eine beschleunigte periostale Ossification, nekrotische Prozesse an den Knochenzellen und Osteoblasten, amitotisch sich teilende Knochenzellen, eine Metaplastische Ossification des Periostes. Derselbe Process kann auch im Perioste vorkommen.

5. Es fehlt jede Andeutung einer rachitischen Veränderung, sowohl im Knorpel wie auch im Knochen.

6. In der Norm erfolgt das Längswachstum des Knochens, wenigstens beim Neugeborenen, nicht nur durch Knorpelwucherung, sondern auch durch eine Wucherung der Periostelemente, besonders an ihrer Grenze mit dem Perichondrium (Encoche d'ossification Ranvier). Es entsteht da ein Knochengewebe von abweichendem Bau, das eine temporäre Bedeutung und eine Analogie mit der provisorischen Knorpelverkalzung hat.

7. Bei der Chondrodystrophie ist das Knorpelwachstum abgeschwächt, die Periostwucherung dagegen verstärkt und es entsteht ein Überwachsen des Knorpels durch das Periost und den von ihm produzierten Knochen. Auf solche Weise entsteht hier der »Rosenkranz» oder der »Perioststreifen».

8. Bei der Chondrodystrophie ist nicht nur der periostal gebildete Anteil der Rippen und langen Röhrenknochen, sondern auch die reinen Bindegewebsknochen — Clavicula und Schädeldachknochen verändert. Man findet da dieselben morphologischen Abweichungen.

9. Bei Chondrodystrophikern kann man, wie beim Nor-

malen, oft im Periost und sogar im Gewebe der anliegenden Muskeln Ansammlungen von Knochenmarkzellen finden. In der Muskulatur finden sie sich, besonders häufig an der Gefäss-adventitia und kommunizieren mit dem Markraum.

10. Der Grad der Knorpel- und der Knochenschädigung kann verschieden gross sein, und zwar nicht nur in verschiedenen Fällen, sondern auch in verschiedenen Knochen eines Falles. Der Grad der Knorpelveränderung geht nicht immer dem des Knochen parallel.

11. Die Knochenveränderungen sind an jenen Stellen stärker entwickelt, wo die Ossifikation schneller vor sich geht.

12. Es haben sich keine gesetzmässigen Veränderungen der inneren Organe, einschliesslich der innensekretorischen Drüsen nachweisen lassen.

13. Die Ursache der Chondrodystrophie muss am wahrscheinlichsten toxischer Natur sein; die Intoxikation muss ein degenerierendes Individuum befallen.

14. Die Chondrodystrophie muss eher als eine Skelettsystemdystrophie, eine Systemerkrankung, die alle Skeletteile betrifft, angesehen werden.

15. Die Angaben BIEDL's und ERDHEIM's über die Hypophyse der Neugeborenen scheinen für Moskau nicht zuzutreffen und müssen an reicherm Material nachgeprüft werden. Ich habe Eosinophilie bei 7 monatlichen Föten gefunden.

Beitrag zur Kenntnis des intestinalen Infantilismus (Herter).

Von

W. PIPPING, Helsingfors.

Die chronischen Magen- und Darmkrankheiten bei Kindern im Spiel- und Schulalter sind aus natürlichen Gründen nicht annäherungsweise in demselben Grade wie die Ernährungsstörungen der Säuglinge Gegenstand der Aufmerksamkeit der Kinderärzte gewesen. Welche ihre Ätiologie auch sein mag, sind sie im allgemeinen dankbare Objekte für die Behandlung, weichen einer angemessenen Therapie oder lassen sich wenigstens innerhalb solcher Grenzen halten, dass sie nicht allzusehr auf das Befinden und die Entwicklung des Individuums einwirken. Von der grossen Menge dieser mehr oder weniger gutartigen Verdauungskrankheiten kann man mit allem Grund als eine besondere Gruppe eine Anzahl von Fällen schwererer Beschaffenheit abtrennen, die bezüglich Symptome, Verlaufs, Prognose und Behandlung unter sich recht grosse Übereinstimmung aufweisen.

Ich meine den Typus, den der Amerikaner HERTER¹ eingehend studiert und unter dem Namen intestinaler Infantilismus beschrieben hat, damit eine exquisit chronische Ernährungsstörung bei Kindern, die das Säuglingsalter hinter sich gelassen, verstehend, welche Störung unter interkurrenten Exacerbationen mit Diarrhöe und starker Gewichtabnahme zu

¹ Intestinaler Infantilismus. 1909.

einem mehr oder weniger vollständigen Stehenbleiben der Entwicklung des Kindes führt. HEUBNER¹ hat denselben Krankheitszustand, den er »schwere Verdauungsinsuffizienz jenseits des Säuglingsalters« benannt, ausführlich behandelt. Unter übrigen später erschienenen Aufsätzen über diesen Gegenstand mögen solche von STOLTE², BLÜHDORN³, SCHICK und WAGNER⁴ erwähnt werden und ferner ein unlängst von LICHTENSTEIN⁵ in *Acta Pædiatrica* veröffentlichter Bericht über den sog. intestinalen Infantilismus.

Die Fälle, welche zu der betreffenden Kategorie geführt werden können und geführt worden sind, bilden kaum eine völlig gut abgegrenzte Krankheitsgruppe mit unveränderlichem klinischen Symptombilde, vielmehr wechselt der Verlauf beträchtlich und sind die Grenzen zwischen dieser Gruppe und einigen anderen intestinalen Affektionen bei weitem nicht scharf. Obgleich also eine gewisse Unklarheit hinsichtlich der Klassifizierung vieler dieser Fälle herrscht, so zeigen sie jedoch genügende Übereinstimmung um eine Betrachtung unter gemeinsamem Gesichtswinkel zu motivieren. Namentlich mit Bezug auf die Ätiologie ist ein derartiges Verfahren erforderlich. Sie gewähren ein nicht geringes theoretisches Interesse und zu gleicher Zeit ist die Kenntnis derselben von recht grosser Bedeutung für den Praktiker. Ein Bericht über einige typischen Fälle dieser verhältnismässig seltenen Krankheit dürfte daher vielleicht nicht unmotiviert sein, obgleich dieselbe, wie gesagt, neulich in dieser Zeitschrift behandelt wurde.

Die Krankengeschichten folgen hier unten.

¹ Jahrbuch für Kinderheilkunde. Bd. 70. 1909. S. 667.

² Schwere Durchfälle bei neuropathischen Kindern. Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 86. 1917. S. 89.

³ Zur Kenntniss der jenseits des Säuglingsalters auftretenden schweren Verdauungsinsuffizienz. Monatsschrift f. Kinderheilk. Bd. 21. 1921. S. 433.

⁴ Über eine Verdauungsstörung jenseits des Säuglingsalters. Zeitschrift f. Kinderheilk. Bd. 30. 1921. S. 223.

II. Mitteilung. (*Atrophia pluriglandularis digestiva*.) Bd. 35. 1923. S. 263.

⁵ Zur Kenntniss des sog. intestinalen Infantilismus. *Acta pædiatrica*. Vol. 1. 1921. S. 107.

Fall I. H. T. Mädchen, 5 Jahre alt. Uneheliches Kind. Eltern gesund. Insofern bekannt keine Nervenkrankheiten in ihren Familien. Bei der Geburt normal entwickelt. Von Anfang an sehr unruhig, weinte Tag und Nacht. Vier Monate Brust, nahm während dieser Zeit normal zu, die Verdauung normal. Wurde dann fremder Pflege übergeben und bekam künstliche Nahrung, wobei dem Kinde, wie der Mutter erzählt wurde, auch Teig, Möhren, Hering und saure Milch gegeben wurde. Die Darmtätigkeit seitdem fast immer in Unordnung, starke Abmagerung und Auftreibung des Bauches. Verschlimmerung des Zustandes besonders nach der Impfung; später Erbrechen. Ein Jahr alt, konnte sie wenn gestützt einige Schritte machen, begann zur selben Zeit zu sprechen. Einige Tage vor dem Eintritt ins Krankenhaus hatte sie einen Tetanieanfall, der zwei Stunden dauerte.

Status im Mai 1920. 2 Jahre alt. Schwacher Körperbau, sehr mager, Körpergewicht 7,550 g., hochgradige Blässe, die Muskulatur wenig entwickelt, hypotonisch. Die grosse Fontanelle nicht völlig geschlossen, sonst keine Zeichen von Rachitis. Kann sich im Bette nicht selbst aufrichten, steht unsicher wenn gestützt. Der Gesichtsausdruck müde und leidend. Die Intelligenz normal, sie macht aber einen nervösen Eindruck, ist unruhig und ungeduldig, fährt bei Geräuschen zusammen, schläft schlecht. Bauch meteoristisch aufgetrieben, weich, nicht empfindlich. Stühle 1—2 täglich, halbfest, voluminös, lehmfarben, gärend. Innere Organe o. B. Pirquet zweimal neg.

Die Behandlung wurde anfangs auf die Darmsymptome gezielt. Pat. bekam vorzugsweise flüssige Nahrung, dabei $\frac{1}{2}$ Liter Eiweissmilch pro die. Die Darmtätigkeit besserte sich und blieb einigermaßen gut, auch nachdem die Eiweissmilch weggelassen wurde. Als aber ein Versuch gemacht wurde, dem Kinde gemischte Kost zu geben, trat unmittelbare Verschlimmerung ein. Buttermilch bewirkte jetzt Verbesserung; nachher bekam sie eine Zeitlang hauptsächlich Mehlsuppen, die Darmtätigkeit blieb dabei verhältnismässig gut und Pat. nahm binnen sechs Wochen um c. 1,200 g zu. Ohne sichtbare Ursache trat inzwischen bei unveränderter Diät Verschlimmerung ein, wobei sie in einer Woche 600 g an Körpergewicht verlor. Eine wiederholte Anwendung von Buttermilch und Eiweissmilch hatte keinen Erfolg, und es wurde allmählich klar, dass man weder durch Karenz noch überhaupt durch eine rigoröse diätetische Therapie im stande sei, die Darmtätigkeit dauerhaft zu beeinflussen. Eben so wenig Erfolg hatten die gebräuchlichen Arzneimittel. Das Mädchen hat seither während seines nummehr dreijährigen Aufenthalts im Krankenhause am meisten gemischte Kost erhalten, die freilich

seinem jeweiligen Befinden angepasst wurde. Dabei ist auf Grund gewonnener Erfahrung nur wenig Milch (c. $\frac{1}{4}$ Liter täglich) gegeben, Fett wo möglich als Butter und der Zuckergehalt innerhalb mässiger Grenzen gehalten worden. Ein Versuch mit Malzsuppe hatte nämlich einen sehr schlechten Erfolg.

Der Zustand hat sehr gewechselt, im grossen und ganzen sind aber die Symptome vom Magen-Darmkanale doch unverändert geblieben. Gewöhnlich ist keine Diarrhöe vorgekommen; die Stühle waren am meisten voluminös, breiartig, hellgefärbt, nicht selten gärend, von saurem Geruch und saurer Reaktion, zuweilen ranzig riechend mit starkem Fettgehalt. Ab und zu ist eine plötzliche, oft fast katastrophale Verschlimmerung des Zustandes eingetreten; die Stühle sind dabei frequent, flüssig, schaumig und stinkend geworden, das Allgemeinbefinden stark mitgenommen, das Aussehen verfallen. Einige Male sind diese Exacerbationen von der Diät abhängig gewesen, aber eben so oft sind sie ohne eine solche Ursache aufgetreten, bisweilen haben sie sich gleichzeitig mit einer Grippe-Infektion entwickelt. Nach kürzerer oder längerer Zeit — Wochen oder Monaten — ist der Zustand wieder der alte geworden. Der Appetit ist meistens schlecht gewesen, während der akuten Verschlimmerungen minimal. Erbrechen verhältnismässig selten. Starker Durst. Bei Ausheberung des Mageninhalts nach Probefrühstück (²¹/VII 1922) wurde verlangsamte Magenentleerung und Mangel an freier Salzsäure festgestellt.

Die schwere Verdauungsinsuffizienz ist das hervorstechendste, aber keineswegs das einzige Symptom der Krankheit. Das Kind machte, wie gesagt, schon bei der Aufnahme ins Krankenhaus einen sehr nervösen Eindruck und beim Weinen wurden zuweilen leichtere laryngospastische Anfälle ausgelöst. Die elektrische Reizbarkeit war gesteigert; galvanische Untersuchung (Sept. 1920) ergab KÖZ 2 M.-amp. Das Fazialisphänomen war positiv, von wechselnder Stärke: zuweilen verzerrte sich das ganze Gesicht bei einem leichten Schlage auf den N. facialis, zuweilen aber wurden nur schwache Zuckungen ausgelöst. Bei wiederholter galvanischer Untersuchung (²/XII 1920) wurde KÖZ schon bei 0,5 M.-amp. hervorgerufen; in unmittelbarem Anschluss an dieser Untersuchung stellte sich ein Tetanieanfall mit starken Karpopedalspasmen ein, der $2\frac{1}{2}$ Stunden dauerte. Nachher traten mit kurzer Zwischenzeit ohne bekannte Ursache ähnliche Anfälle ein, welche immer häufiger und stärker wurden, so dass das Kind sich schliesslich während mehrerer Wochen in einem dauernden Krampfstande befand. Vorzugsweise wurden Hände und Füsse angegriffen, bisweilen erstreckten sich die Krämpfe aber auch über andere Körperteile, der Kopf wurde nach rückwärts gebogen,

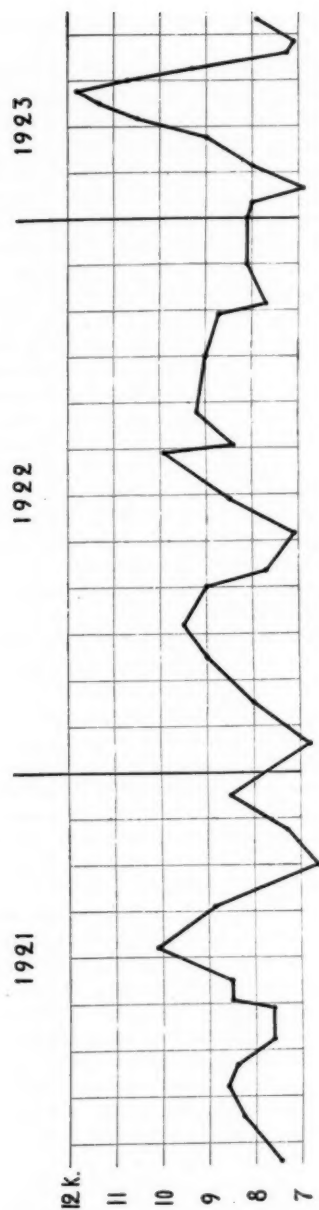


Diagram I.

das Gesicht starr und unbeweglich, das Kind konnte nur mit Schwierigkeit schlucken und bisweilen kamen noch hinzu laryngospastische Anfälle, Schweratmigkeit und Cyanose. Das Bewusstsein war immer ungetrübt. Das Kind klagte fortwährend und konnte sich vor Schmerzen gar nicht bewegen. Ein Ödem entwickelte sich in den angegriffenen Körperteilen. Die Schweisssekretion war reichlich, der Schlaf sehr schlecht, zuweilen Enuresis. Eine Kongruenz zwischen den Erscheinungen vom Nervensysteme und den Darmstörungen konnte nicht sicher festgestellt werden. Kalksalze, Injektion von Sulfas magnesicus und Narkotika hatten keine auffallende Wirkung, aber nach und nach besserte sich der Zustand, so dass das Kind Anfang Februar 1921 im Bette sitzend ihre Hände beim Spielen brauchen konnte. Allmählich verschwanden die Symptome vollständig, aber lange hernach kamen dann und wann Perioden vor mit schweren Schmerzen in Händen und Füßen, mit Ödem und auch mit Kontrakturen. Erst im Sommer 1922 hörten die Krämpfe endgültig auf.

Die Gewichtskurve zeigt einen wechselnden Verlauf mit wellenförmigen Bewegungen auf und ab (Diagram I); eine Gewichtszunahme wird immer von einer Gewichtsabnahme gefolgt mit dem Endergebnis, dass das Kind Ende April 1923 im Alter von 5 Jahren ca. 7 kg wiegt, d. h. einige hundert Gramm weniger als beim Eintritt ins Krankenhaus 3 Jahre früher. Anfang Februar 1923 trat für das Kind eine günstigere Periode als je zuvor ein. Das Körpergewicht stieg in schnellem Tempo bis nahe an 12 Kilo Ende März; die Darmtätigkeit war zum ersten Mal eine längere Zeit normal und das Allgemeinbefinden besonders gut; dann kam aber die Verschlimmerung plötzlich ohne sichtbare Ursache wieder; die Darmtätigkeit geriet in Unordnung und das Körpergewicht stürzte kiloweise. Am deutlichsten tritt die bemerkenswerte Labilität der Gewichtskurve in den täglichen Schwankungen hervor, welche innerhalb der längeren Abschnitte mit steigendem oder fallendem Gewichte vorkommen, wodurch das Körpergewicht von einem Tage zum andern sehr beträchtlich wechseln kann. (Diagram II und III.) Diese Erscheinung hängt selbstverständlich nicht von Gewebsneubildung oder Gewebszerfall ab, sondern beruht ebenso wie die Ödeme auf tiefen Störungen des Salz- und Wasserumsatzes.

Die Temperaturkurve ist desgleichen sehr beweglich, zeigt bedeutende Tagesschwankungen und nicht selten Erhöhung ohne sichtbare Ursache, andererseits auch Neigung zu subnormaler Temperatur.

Für komplizierende Erkrankungen der Atmungsorgane ist das Kind besonders empfänglich gewesen. Ungeachtet seines

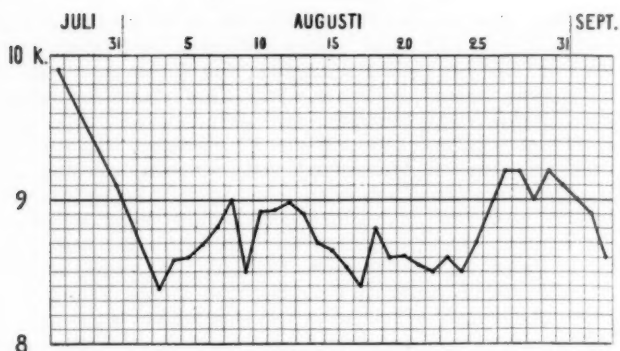


Diagram II.

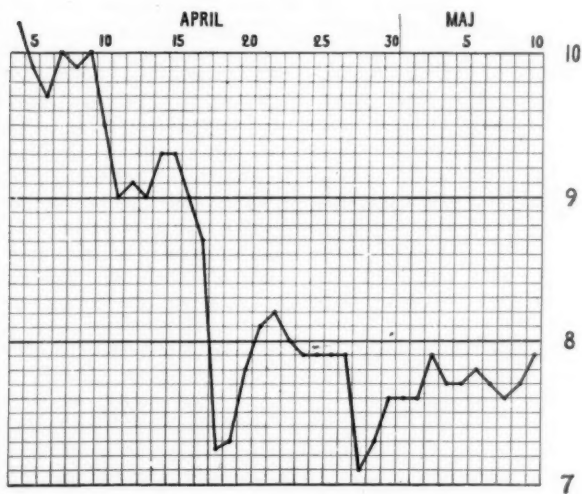


Diagram III.

erbärmlichen Zustandes hat sich seine Widerstandsfähigkeit dabei unerwartet stark gezeigt, und es hat sich verhältnismässig schnell erholt, obwohl diese Komplikationen auch nicht selten schlimmere Perioden mit Verschlechterung der Darmsymptome eingeleitet haben.

Inzwischen ist ein fast vollständiges Stehenbleiben der Entwicklung eingetreten. Das Kind ist im Mai 1923 im Alter von 5 Jahren 79 cm lang (genau dieselbe Länge wie ein Jahr früher), das Körpergewicht ca. 7 kg. Das Knochengerüst äusserst zart. Die Fontanelle nunmehr geschlossen. Sie ist blass und mager, die Muskulatur schlecht entwickelt, schlaff. Erst im Alter von 4 1/2 Jahren fing sie an ohne Unterstützung zu gehen, bewegt sich noch immer nur wenig und ungern. Das Fazialisphänomen tritt nicht mehr auf. Galvanische Untersuchung KÖZ 3—4 M.-amp. Die Patellarreflexe verstärkt. Blutuntersuchung: Hgb. 60 % (Sahli), E. 3,920,000. L. 11,750. Der Bauch aufgetrieben mit schlaffen Bedeckungen und erweiterten Hautvenen, kontrastiert besonders in aufrechter Stellung scharf gegen die abgemagerten Glieder; unten am Bauche bisweilen Dämpfung in grosser Ausdehnung (Pseudoascites).

In psychischer Hinsicht bemerkt man kein entsprechendes Stehenbleiben. Die Entwicklung ist vielleicht im Vergleich mit ihren Altersgenossen etwas verspätet und sie zeigt einige absonderliche Charakterzüge, welche wenigstens teilweise durch ihre ungünstige Lebensweise in Folge der Krankheit erklärt werden können; von einer psychischen Debität aber ist keine Frage. Sie hat ein gutes Auffassungs- und Beobachtungsvermögen, kennt die Namen gewöhnlicher Gegenstände, unterscheidet verschiedene Farben, beobachtet den Grössenunterschied z. B. ungleich langer Linien, giebt ihr Alter richtig an. Sie folgt mit Aufmerksamkeit den Ereignissen im Krankenhause, zeigt z. B. der Schwester an, wenn das Dienstmädchen versäumt hat, den Fussboden zu reinigen, zeigt deutliche Abneigung gegen eine Schwester, deren Äusseres ihr nicht gefällt und erlaubt sich auch die ärztliche Behandlung zu kritisieren. Sie ist wie vorher ungeduldig, unruhig und schreckhaft, zeitweise schlaflos. Wie die meisten an chronischen Krankheiten leidenden Kinder ist sie noch dazu sehr egoistisch und eigensinnig. Falls sie ihren Willen nicht durchsetzen kann, droht sie sich zu rächen, z. B. ins Bett zu urinieren, was sie auch ausführt. Früher war sie überhaupt gegen die anderen Kinder feindlich gesinnt, während der letzten Zeit, als ihr subjektives Befinden sich augenscheinlich gebessert hat, ist ihre Stimmung ihnen gegenüber freundlicher geworden und sie nimmt an ihren Spielen teil. Meistens, wenn sie nicht zu Bette liegt, sitzt sie in einem Schaukelstuhl, monoton Lieder singend, für welche sie ein ausgezeichnetes Gedächtnis hat.

Der wesentliche Inhalt der oben relatierten Krankengeschichte ist folgender: Wir haben ein Kind, das seit der Entwöhnung an einer schweren Verdauungsstörung ununterbrochen gelitten hat,

jedoch ohne dass irgend eine förmliche Diarrhöe in der Regel dabei vorgekommen wäre. Ab und zu ist aus irgend einer unbedeutenden oder gar keiner Veranlassung eine plötzliche Verschlimmerung der Darmtätigkeit eingetreten mit frequenten, flüssigen, schleimigen Stühlen und starker Rückwirkung auf das Allgemeinbefinden und Abnahme des Körpergewichts. Zugleich ist eine hochgradige spasmophile Diathese vorhanden, die sich u. A. in wiederholten schweren und langwierigen Tetanieanfällen geäußert hat. Die körperliche Entwicklung ist fast gänzlich stehen geblieben, während die Intelligenz normal entwickelt wurde, obzwar ein neuropathischer Einschlag sich in dem Seelenleben des Kindes stark geltend macht.

Fall 2. A. K. Mädchen. Am 21/III 1914 geboren. Vater Beamter. Eltern gesund. Die Mutter hat »schwache Lungen«. Das Kind hat einen zehnjährigen Bruder, der gesund ist, aber einen »schwachen Magen« haben soll, und eine 3 Monate alte Schwester, später ins Kinderkrankenhaus wegen einer gleichartigen Affektion aufgenommen. Einen Monat zu früh geboren. Geburtsgewicht 2,800 g. War von Anfang an Nachts sehr unruhig, schlief nur je anderthalb Stunden. Künstlich ernährt. Entwickelte sich gut während des ersten Jahres, fing mit einem Jahre an zu gehen, Körpergewicht damals 10 kg. Die geistige Entwicklung normal, das Kind fing mit 1 1/2 Jahren an zu sprechen. Während des zweiten Lebensjahres fiel eine zunehmende Blässe auf. Im Alter von zwei Jahren erkrankte sie an einem Fieber von unklarer Natur, welches fünf Wochen dauerte. Sie genas zwar davon, aber von dieser Zeit an sind Verdauungsstörungen mit ungleich langen Intervallen aufgetreten und der Appetit ist meistens schlecht gewesen. Sie hat über Schmerzen in den Füßen geklagt; auch die Hände sind ab und zu ödematös, schmerzhaft und kühl gewesen. Im Frühjahr 1917, als das Kind 3 Jahre alt war, stellte sich wieder ein langwieriges Fieber ein, welches den Verdacht auf Tuberkulose erweckte. Sie konnte in Folge heftigen Erbrechens keine Nahrung behalten und das Körpergewicht sank von 13 bis auf 10 kg; sie war dabei gezwungen jede halbe Stunde, auch Nachts, zu urinieren. Das Fieber hörte auf und sie erholte sich etwas, aber etwa jeden zweiten Monat stellte sich ein zwei oder drei Tage dauerndes heftiges Erbrechen mit vollständiger Appetitlosigkeit ein. In der letzten Zeit hat sich der Zustand sehr verschlimmert und kurz vor dem Eintritt ins Krankenhaus stellte sich Diarrhöe ein, was früher nicht vorgekommen war.

Status ²⁷/_{XI} 1918. Körperbau schwächlich. Muskulatur schwach und schlaff. Sehr mager. Körpergewicht 9,750 g. Haut und Schleimhäute ausserordentlich blass. Gesichtsausdruck müde und leidend, das Kind sitzt meistens still im Bette, will sich nicht bewegen. Schwitzt am Kopfe. Keine Motilitäts- oder Sensibilitätsstörungen. Der Bauch eingesunken mit schlaffen Bedeckungen. Die Zunge rein. Sämtliche Prämolare kariös. Die Ausheberung des Magens im nüchternen Zustand liefert eine reichliche Menge schleimiger übelriechender Flüssigkeit mit schlecht verdauten Speiseresten; nach Probefrühstück Congo —, Totalacidität 24. Hgb. 55 % (Sahli). E. 3,400,000. L. 22,000. Intelligenz sehr gut entwickelt. Verdriessliche Stimmung, sehr eigensinnig. Pirquet zweimal neg.

Sie bekam anfangs eine schonende, etwas spärlich zugemessene Kost aus Milch, Mehlsuppen, Zwieback, Butter und Kartoffelbrei bestehend, welche Kost nach und nach reichlicher und mehr abwechselnd gemacht wurde. Sie wurde mit Magenspülungen, Bauchmassage, Fleischsaft, Salzsäure, Bitterstoffen, Eisen und Darmadstringentien behandelt. Das am meisten hervortretende Symptom war ihr schlechter Appetit, wogegen die Stühle beinahe normal, halbfest oder fest waren und Diarrhöe nur ausnahmsweise vorkam. Der Zustand besserte sich allmählich, wenn auch langsam, und sie verliess das Krankenhaus nach einem Aufenthalt von 4 1/2 Monaten, scheinbar genesen mit einem Körpergewicht von 12,540 g. Sie hatte während dieser Zeit die Windpocken durchgemacht und war zu wiederholten Malen von Bronchitis angegriffen worden. Die Körpertemperatur war überhaupt sehr labil.

Einige Zeit nach der Entlassung erkrankte sie an Pertussis, mit einer Bronchopneumonie und multiplen Abscessen kompliziert, wobei das Körpergewicht bis auf 8,700 g. sank. Dann befand sie sich recht wohl bis Weihnachten 1919; zu dieser Zeit begann sie blässer und magerer zu werden, schlief Nachts schlecht mit häufigem Drang zum Urinieren. Zwei Wochen vor der zweiten Aufnahme ins Krankenhaus wurden die Stühle dünn, sie bekam Fieber und eine Woche später eine sehr schmerzhaft ulcerative Stomatitis.

Sie trat wieder am ³⁰/_{III} 1920 ins Krankenhaus ein. Bei Untersuchung des Ventrikels wurde diesmal konstatiert, dass der Magen am Morgen leer war; nach Probefrühstück wurde c. 50 cm. Mageninhalt herausgeholt, recht wohl verdaute Speisereste enthaltend; freie Salzsäure 15, Totalacidität 40. Der Bauch war hochgradig aufgetrieben mit schlaffen Bedeckungen. Die Stühle waren anfangs gut, später wechselnd, zeitweise schlecht, selten vollkommen normal; zuweilen Erbrechen. Sie war sehr nervös,

jedes Geräusch quälte sie, wie vorher war sie ungeduldig und eigensinnig. Der Appetit war noch immer sehr schlecht; das Körpergewicht sank; das Kind vermochte nicht zu gehen. Anfang Mai erkrankte sie an Morbilli mit einer Bronchopneumonie kompliziert. Zwar genas sie von dieser Krankheit, der Allgemeinzustand blieb aber fortwährend elend und war bei der Entlassung am $1/\text{VII}$ 1920 (Körpergewicht 12,200 g) eher schlechter als beim Eintritt.

Während eines Aufenthalts auf dem Lande trat eine gewisse Verbesserung ein, Appetit und Schlaf doch fortwährend schlecht. Im Herbst 1920 lag sie wieder im Krankenhaus wegen einer infektiösen Colitis, an der sie gleichzeitig mit ihrer Schwester erkrankt war. Unter den damaligen Symptomen waren starke Ödeme im Gesicht, an den Unterschenkeln und Füßen. Sie wurde am $15/\text{X}$ 1920 entlassen, nachdem die Darmtätigkeit wieder in Ordnung gekommen war. Dann war ihr Zustand verhältnismässig gut bis Anfang December, da die Darmtätigkeit wieder in Unordnung geriet und auch Erbrechen später hinzutrat.

Das Kind wurde zum letzten Male am $14/\text{I}$ 1921 ins Krankenhaus aufgenommen. Ernährungszustand und Allgemeinbefinden elend, Ödeme an Händen und Füßen, sie ist sehr ernsthaft und reizbar. Keine Patellarreflexe. Der Bauch aufgetrieben, weich. Weder diätetische Massnahmen (Eiweissmilch, Zwiebackbrei, Cakes, gekochter Fisch, Ei) noch die medikamentöse Therapie bewirkten irgendwelche wesentliche Veränderung. Die Diarrhöe dauerte fort, dann und wann Erbrechen, der Appetit war minimal, sie nahm an Gewicht sehr schnell ab, gleichzeitig verschwanden die Ödeme. Am $1/\text{II}$ trat manifeste Tetanie mit starken Schmerzen in Händen und Füßen und ausgeprägten Karpopedalspasmen auf. Das Fazialisphänomen beiderseits +. Die Krämpfe liessen freilich am folgenden Tage nach und eine gewisse Erleichterung trat ein, aber zwei Wochen später entwickelte sich eine Bronchopneumonie, welche zum Tode führte. Die pathologisch-anatomische Diagnose (Obduktion im pathologischen Institut) lautete: *Anaemia organ. omnium. Infiltratio adiposa hepatis. Bronchopneumonia. Dilatatio ventriculi. Oedema pie matris.*

Es scheint als ob in diesem Falle eine akute Fieberkrankheit die schwere Verdauungsinsuffizienz ausgelöst hätte, welche seitdem während des ganzen Lebens des Patienten fort dauerte, wenngleich von Intervallen scheinbaren Wohlbefindens abgebrochen, welche stets von Perioden mit heftigen Symptomen von der Verdauungssphäre wieder nachgefolgt wurden. Das Kind wurde dabei allmählich zu einer förmlichen Kachexie gebracht, der es schliesslich unterlag. In dem früheren Stadium der Krankheit waren die

Anorexie und das Erbrechen dominierend, während die Darmstörungen zu jener Zeit mehr in den Hintergrund traten. Ebenso wie im Falle I manifestierte sich die neuropathische Konstitution bei diesem Patienten auf mehrfache Weise: Unruhe und Schlaflosigkeit von der Geburt an, Ödembildung im Gesicht und an Händen und Füßen, Drang zum Urinieren und schliesslich ein typischer Tetanieanfall; ausserdem verriet sein ganzer psychischer Habitus das nervöse Kind. Hinsichtlich der Bedeutung der Heredität für die Entstehung der uns hier beschäftigenden Krankheit ist beachtenswert, dass dieser Patient und der folgende Nummer 3 Schwestern waren.

Auch bei dem Patienten Nummer 3 bildete eine akute Affektion, eine Colitis, den eigentlichen Ausgangspunkt für die chronische Ernährungsinsuffizienz, wenn auch unbestimmte Symptome allgemeinerer Natur eine Zeitlang vorausgegangen waren. Die Colitis schien bereits gehoben zu sein, dann fing aber das gewöhnliche Hinsiechen mit interkurrenten Darmsymptomen an und führte in diesem Falle schneller als bei der Schwester zum tödlichen Ausgang.

Fall 3. T. K. Mädchen, 2 Jahre alt. Schwester des vorigen Patienten. Ebenso wie die Schwester einen Monat zu früh geboren. Geburtsgewicht 3,000 g. Zwei Monate Brust, nachher künstlich ernährt. Normal entwickelt. Während der letzten zwei Wochen müde, ist mager und blass geworden. Am Tage vor dem Eintritt ins Krankenhaus wurden die Stühle grün, wässrig, schleimig, blutgestreift; Fieber stellte sich ein.

Status ²¹/VIII 1920. Mittelkräftiger Körperbau und gewöhnliche Entwicklung. Körpergewicht 11,460 g. Hochgradige Blässe. Hgb. 55 % (Sahli). E. 4,100,000. L. 6,000. Innere Organe o. B. Pirquet zweimal neg.

Die Darmstörungen verschwanden verhältnismässig schnell unter Anwendung von Eiweissmilch, die Temperatur wurde normal, der Zustand besserte sich auch sonst und nachdem das Mädchen gemischte Kost erhalten hatte, hob sich das Körpergewicht bis zu 12,330 g am ¹³/X. Jetzt trat aber wieder Verschlimmerung ein mit Schwankungen auf und nieder. Besonders nach einer Grippe-Infektion mit Otitis wurde das Befinden schlechter, sie verlor in einer Woche 1,500 g an Körpergewicht und es gelang nachher nicht mehr, die Darmtätigkeit und den Allgemeinzustand zu verbessern. Die Kleine verbrachte ihre Zeit im Bette, war missläunisch, hatte keine Lust sich zu bewegen, der Appetit und das Allgemeinbefinden schlecht. Während der letzten Zeit im Krankenhause waren die Stühle wässrig, dann und wann Er-

brechen. Bei der Entlassung am $^{20}/I$ 1921 war der Zustand viel schlechter als beim Eintritt ins Krankenhaus, das Gewicht betrug nur 9,540 g. Die Einzelheiten des weiteren Verlaufes sind nicht bekannt; sie ist aber ein halbes Jahr später nach einem stetigen Hinsiechen ohne irgend welche Komplikation gestorben.

Fall 4. M. S. Mädchen, 4 Jahre alt. Vater Beamter, Mutter von zartem Körperbau, mager und blass. Einziges Kind. Geburtsgewicht 2,600 g. Künstlich ernährt. Normal entwickelt und gesund bis zum Alter von zwei Jahren. Von dieser Zeit an ist die Darmtätigkeit unregelmässig gewesen, die Stühle oft frequent, flüssig und gärend, Meteorismus, Schmerzen und Kollern im Leibe. Das Kind fiel immer mehr ab, zunehmende Schwäche.

Status $^{25}/IX$ 1918. Sehr schwacher Körperbau. Hochgradige Blässe und Magerkeit. Körpergewicht 8,900 g. Schlechtes Allgemeinbefinden. Der Gesichtsausdruck leidend, die Augen gross, glänzend, von langen dunkeln Wimpern umgeben. Sie will sich gar nicht bewegen, ist auffallend matt und still, psychisch gut entwickelt aber verwöhnt und reizbar. Innere Organe o. B. Pirquet zweimal neg.

Bei vorsichtiger hauptsächlich aus Eiweissmilch bestehender Kost besserte sich die Darmtätigkeit, das Körpergewicht bewegte sich aber eine Zeitlang auf und nieder mit grossen Schwankungen von Tag zu Tag. Der Darm war noch immer sehr empfindlich und die Besserung wurde noch dazu durch Grippe-Infektionen und ungewöhnlich schwer verlaufende Windpocken gestört. Nach und nach nahm doch die Toleranz für gemischte Kost zu, das Körpergewicht stieg beträchtlich (bis auf 12,560 g) und das Mädchen verliess das Krankenhaus am $^{8}/IV$ 1919 in einem bedeutend besserem Zustande als beim Eintritt, obwohl sie freilich noch immer sehr anämisch war und überhaupt den Eindruck hochgradiger Gebrechlichkeit machte.

Nach der Entlassung war ihr Zustand eine kurze Zeit verhältnismässig gut, nachher wechselten bessere und schlimmere Perioden, im Herbst 1919 erholte sie sich beträchtlich, so dass ihr Körpergewicht um Weihnachten herum beinahe 14 kg betrug. Aber im Frühjahr setzte eine fortwährende Verschlimmerung ein.

Status $^{25}/VI$ 1920. Kümmerlicher Zustand, hochgradige Schwäche, das Körpergewicht nur 9,600 g. Der Appetit schlecht, die Stühle voluminös, gärend, stark sauer. Sie hatte etwas Fieber und wie beim vorigen Aufenthalt im Krankenhause eine recht intensive Stomatitis. Die Kräfte nahmen schnell ab, ohne dass irgend welche Komplikation hinzugetreten wäre, und sie wurde schon am $^{30}/VI$ auf Verlangen der Eltern entlassen. Exitus letalis einige Tage später.

Bei dem folgenden Patienten Fall 5 ist die Affektion von gutartigem Charakter als in den vorhergehenden Fällen. Der Verlauf weist allerdings gleichartige Schwankungen auf wie in diesen, aber hier ist doch im grossen und ganzen eine entschiedene Verbesserungstendenz vorhanden und die körperliche Entwicklung hat nicht annähernd einen solchen Abbruch wie bei den übrigen gelitten.

Fall 5. T. P. Mädchen im März 1919 geboren. Vater Advokat. Mutter nervös. Das Kind hat einen Bruder, 6 Jahre alt, welcher sehr lebhaft ist. Geburtsgewicht 3,500 g. Neun Monate Brust, mit sieben Monaten Zufütterung. Normale Entwicklung und normales Befinden während des ersten Lebensjahres. Im Alter von 1 1/2 Jahren Grippe mit Lungenentzündung und Krämpfen; genas schnell. Im August 1921 geriet die Darmtätigkeit ohne erkennbare Ursache in Unordnung; 5 oder 6 dünne Stühle täglich, Schmerzen im Bauche, welcher aufgetrieben war. Das Kind erholte sich aber und war im September gesund. Im Oktober stellten sich nach einer Grippe wieder ähnliche Symptome ein, welche diesmal länger dauerten. Im Januar trat doch eine schnelle Besserung ein und das Befinden blieb gut bis Ende März, vier Wochen vor dem Eintritt ins Krankenhaus. Seit dieser Zeit schlechter Appetit, Erbrechen und Leibschmerzen, die Stühle sind dünn, lehmfarben, übelriechend und gärend. Das Kind ist immer schwächer geworden, vermag nicht mehr zu gehen.

Status ^{21/IV} 1922. Blasses mageres Kind. Körpergewicht 9,630 g. Länge 83 cm. Gesichtsausdruck müde und leidend. Das Kind sitzt meistens unbeweglich im Bette, ist psychisch gut entwickelt. Fazialisphänomen +. Bauch meteoristisch, im unteren Teil Dämpfung, keine Fluktuation Druckempfindlichkeit oder Resistenz. Stühle 2—4 täglich von saurem Geruch und saurer Reaktion, breiig, lehmfarben, gärend, mit Schleim gemischt. Innere Organe o. B. Hgb. 60 % (Sahli). E. 3,880,000. L. 4,450. Pirquet zweimal neg.

Bei einer vorsichtigen aber doch gemischten Kost, in welcher Fleischsaft und Quark integrierende Bestandteile ausmachten, besserte sich der Zustand innerhalb einiger Wochen. Die Verdauung blieb eine Zeitlang normal, obgleich eine mehr gemischte Nahrung zur Anwendung kam, das Mädchen nahm an Gewicht zu und erholte sich bedeutend. Dann trat aber wieder ohne sichtbare Ursache eine Verschlimmerung mit schlechtem Appetit, Erbrechen und Darmstörungen ein. Dazu entwickelte sich ein Rectumprolaps. Nachher wechselten günstigere und ungünstigere Perioden; die Körpergewichtskurve zeigte sich auch in diesem

Falle sehr labil. Als das Mädchen nach einem einjährigen Aufenthalt im Krankenhause entlassen wurde, hatte die Toleranz für gewöhnliche gemischte Kost bedeutend zugenommen, das Allgemeinbefinden war viel besser — sie läuft jetzt umher und spielt — und das Körpergewicht betrug 14,100 g. Eine nicht unbedeutende Anämie war noch da. Im Januar 1923 wurde gefunden: Hgb. 40 % (Sahli). E. 3,330,000. L. 6,000.

Ich nehme hier nachträglich einen Fall aus älterer Zeit mit, welcher hinsichtlich der Symptome, namentlich der Ermangelung nervöser Symptome, sich allerdings von den übrigen unterscheidet, aber dennoch zu der betreffenden Krankheitsgruppe geführt werden dürfte. Der Fall verdient Beachtung auch mit Bezug auf die Therapie, die hier zur Genesung führte.

Fall 6. I. W. Mädchen, im November 1904 geboren. Vater Beamter. Eltern gesund, keine Nervenkrankheiten in den Familien. Geburtsgewicht 2,500 g. Neun Monate Brust, die Entwicklung dabei normal. Die Stimmung froh und freundlich. Der Schlaf gut. Darmstörungen kamen schon früher dann und wann vor; nachdem das Kind mit 16 Monaten geimpft worden war, nahmen sie einen schwereren Charakter an und hörten für längere Zeit nicht mehr auf. Die Stühle waren voluminös, von grauer Farbe. Das Allgemeinbefinden verschlimmerte sich nach und nach; das Kind hatte schon am Ende des ersten Jahres angefangen einige Schritte zu machen, hat aber nachher vollständig aufgehört zu gehen.

Status 7/IX 1906. Schwacher Körperbau, schlechtes Befinden, das Kind ist blass und mager. Körpergewicht 7,700 g. Die Stühle sind gegenwärtig fest, alkalisch, stark riechend. Sie hat eine intensive Stomatitis. Keine Rachitis.

Sie bekam Milchmischungen und Mehlsuppen. Die Darmtätigkeit war überhaupt leidlich gut und der Allgemeinzustand besserte sich schnell, sie fing wieder an zu gehen und wurde nach einem Aufenthalt im Krankenhause von sechs Wochen am 17/X 1906 in verhältnismässig gutem Zustande mit einem Körpergewicht von 8,980 g. entlassen. Unmittelbar nach der Rückkehr ins Elternhaus stellte sich indessen intensives Erbrechen ein, wie es schien unabhängig von der Beschaffenheit der Nahrung; der Appetit war schlecht, zeitweise Diarrhöe. Das Kind wurde unruhig und verdriesslich; nahm an Gewicht ab und hörte wieder auf zu gehen.

Sie wurde wieder am 11/II 1907 ins Krankenhaus aufgenommen. Die Stühle waren schleimig, stark riechend, etwas gärend. Mit Buttermilch nahm das Gewicht zu, während die Stühle

ziemlich unverändert blieben, dann trat wieder Appetitlosigkeit ein und sie verlor in zwei Tagen 760 g. an Körpergewicht. (8,840—8,080). Bei einem Versuch Milch zu geben ging es einige Tage besser, dann wieder schlimmer mit starker Gewichtsabnahme. Alsdann kam Malzsuppe zur Anwendung, wobei eine bessere Periode von etwas längerer Dauer eintrat, die Stühle waren doch bei weitem nicht normal. Aber wie früher wurde der Zustand wieder plötzlich ohne sichtbare Ursache schlimmer und sie verlor innerhalb drei Tage 600 g an Gewicht. Nach noch einigen kurzen Versuchen mit verschiedenen Mischungen fing man an dem Kinde, obwohl es schon 2 $\frac{1}{2}$ Jahre alt war, ausschliesslich Brustmilch zu geben. Der Zustand war damals sehr drohend. Eine sofortige Besserung folgte auch jetzt nicht, im Gegenteil stürzte das Körpergewicht während der nächsten Wochen, so dass es am 12/V 1907 nur 6,300 g betrug und auch die Darmtätigkeit kam erst nach langer Zeit in Ordnung. Nachdem aber die Besserung einmal eingetreten war, schritt sie schnell weiter und wurde bei dieser Diät definitiv. Das Kind wurde Mitte Juli entlassen und nachher zu Hause bis Weihnachten, als sie über drei Jahre alt war, von einer Amme ernährt.

Ernstere Verschlimmerungen der Krankheit kamen nicht mehr vor, mehrere Jahre hindurch war aber der Magen-Darmkanal sehr empfindlich und die Stühle behielten ihre graue Farbe noch lange nachdem ihre Konsistenz normal geworden war. Erst im Alter von ca. 7 Jahren traten völlig normale Verhältnisse ein, der Körperbau war doch immer schwächlich und das Kind sehr blass. Sie kam in die Schule im üblichen Alter, lernte gut, ihre Stimmung war heiter, sie zeigte keine neuropathischen Besonderheiten. Blutuntersuchung als sie 12 Jahre alt war: Hgb. 45 %, E. 4,540,000. L. 3,690.

Die Entwicklung ist in den letzten Jahren sehr gut gewesen und von dem zarten Körperbau und einer leichten Blässe abgesehen zeigt das Mädchen jetzt im Alter von 18 Jahren fast gar nichts, das es von seinen Altersgenossen unterscheiden würde.

HERTER sieht die Ursache der Krankheit in einem entzündlichen Prozesse der Darmschleimhaut, der schwere Verdauungsstörungen und eine Unterernährung hervorruft, die allmählich zu dem infantilen Zustand führe. Dieser entzündliche Prozess solle auf einer veränderten Bakterienflora im Darmkanale beruhen. HERTER hat nämlich in seinen Fällen das reichliche

Vorkommen im Darne von einer Anzahl grampositiver Bakterien konstatiert, welche unter normalen Verhältnissen allerdings bei an der Brust ernährten Säuglingen, aber nicht bei grösseren Kindern angetroffen werden. Nicht nur die Unterernährung sei eine Folge des Auftretens dieser Bakterien; dank ihnen würden auch im Darmkanal Fäulnisprodukte gebildet, die toxisch auf das Nervensystem und die Muskulatur wirken, wodurch ein grosser Teil der Symptome der Krankheit seine Erklärung erhalte. Dieser HERTER'schen bacillären Theorie der Pathogenese der Affektion ist von HEUBNER und nachher von anderen mit Grund widersprochen worden. Es scheint in der Tat gar nicht mutmasslich, dass Bakterien, welche während der ersten Lebensperiode des Kindes ein unschuldiges Dasein im Darmkanal führen, etwas später mit einer hochgradigen Pathogenität würden ausgerüstet werden; dies ist um so weniger wahrscheinlich, als die Frauenmilch, d. h. eben das Nahrungsmittel, bei welchem besagte Bakterien am besten gedeihen, sich in einigen schweren Fällen als ein wirksames Heilmittel gegen die Krankheit erwiesen hat. Glaublicher ist, dass die grampositive und acidophile Bakterienflora gar keine pathogene Bedeutung habe, sondern dass ihr Auftreten, wie *Blühdorn* hervorhebt, lediglich eine Folge dessen sei, dass der Darminhalt während der akuten Perioden der Krankheit eine saure Reaktion annimmt. HERTER's Theorie für die Entstehung der Krankheit leidet ausserdem an dem wesentlichen Mangel, dass weder er selbst noch sonst jemand Beweise für die tatsächliche Existenz der von ihm angenommenen chronischen Darmentzündung vorgebracht hat. In einem von meinen zum Tode führenden Fällen (Nummer 2) wurde in dem hiesigen pathologisch-anatomischen Institut Obduktion gemacht. In diesem Falle hatte die Krankheit so lange gedauert und die Symptome von der Verdauungssphäre eine solche Intensität erreicht, dass man Grund hatte, entzündliche Veränderungen in der Darmwand zu erwarten, falls solche die anatomische Voraussetzung für die Entstehung der Affektion wären. Es wurden doch keine derartigen Veränderungen sondern nur eine Dilatation des Ventrikels und Fettdegeneration der Leber nebst Anämie in

allen Organen und eine unmittelbar vor dem Tode entstandene Bronchopneumonie angetroffen.

Wenn man sich nicht an den Darmsymptomen blind gestarrt hat, lenkt ein allseitiges Beachten der verschiedenen Äusserungen der Krankheit die Gedanken in eine andere Richtung. Der ausgeprägt chronische Verlauf mit häufigen von äusseren Ursachen unabhängigen Schwankungen, die schwer erklärlichen Oscillationen der Gewichtskurve, das Vorkommen von Ödemen, die weder kardialer noch renaler Natur sind, die Machtlosigkeit der Diätveränderungen, alles deutet auf konstitutionell endogene Momente als die eigentliche Ursache der Krankheit. Die Krankengeschichten liefern oft direkte Beweise für eine abnorme Beschaffenheit des Nervensystems der Patienten. Der Fall I ist in dieser Hinsicht ein treffendes Beispiel: wir haben eine ausgeprägte spasmophile Diathese mit elektrischer und mechanischer Überempfindlichkeit, laryngospastischen und schweren tetanischen Anfällen und das ganze nervöse Temperament mit Unruhe, Reizbarkeit und Schlaflosigkeit. Ebenso der Fall 2, in welchem nebst einer ganzen Menge anderer Symtome von dem Nervensystem gegen Ende der Krankheit ein Tetanieanfall auftrat. Dieser Umstand, dass zwei meiner sechs Patienten typische Tetanieanfälle aufgewiesen haben — eine Krampfform, die hier zu Lande verhältnismässig selten vorkommt — scheint recht bemerkenswert als Beweis für die hervorragende Rolle des Nervensystems beim Entstehen der betreffenden Affektion. Auch die übrigen Patienten (vielleicht mit Ausnahme vom Fall 6) haben Störungen von dem Nervensystem aufzuweisen oder wenigstens solche Züge, die auf eine abnorme Labilität desselben deuten. Das Vorkommen derartiger Symptome lässt sich schwerlich, wie HERTEZ es will, durch die Annahme einer enterogenen Intoxikation des Nervensystems erklären; weit natürlicher ist es, in ihnen Äusserungen einer Konstitutionsanomalie zu sehen. Dass eine solche vorliegt, wird ferner dadurch bewiesen, dass viele Patienten sich schon vor dem Erscheinen der intestinalen Störungen als Neuropathen dokumentiert haben. So beispielsweise im Fall 2, wo das Kind von der Geburt an hochgradig

unruhig und schlaflos war und später bemerkenswerte nervöse Symptome aufwies, wie Schmerzen in Händen und Füßen mit Ödembildung und Urinieren jede halbe Stunde, auch Nachts, ohne objektive Veränderungen der Harnorgane, welche Symptome schon lange vor dem stärkeren Hervortreten der Darmstörungen vorkamen, während die Krankheit sich noch hauptsächlich durch Perioden von Appetitlosigkeit und Erbrechen mit starker Gewichtabnahme und eine mit Unterbrechungen fortschreitende Verschlimmerung des Kraft- und Ernährungszustandes äusserte. Das Kind war nebenbei ungemein eigensinnig und schwer zu erziehen. Aus den mitgeteilten Krankengeschichten geht der in Bezug auf die Erblichkeit beachtenswerte Umstand hervor, dass eine jüngere Schwester dieses Patienten einige Zeit darauf einem gleichartigen Leiden unterlag, während das einzige noch lebende der Geschwister, ein älterer Bruder, immer einen »schwachen Magen« gehabt haben soll. Nach derselben Richtung deuten auch die von verschiedenen Autoren gelieferten Angaben von einem zahlreichen Vorkommen von Nervenkrankheiten in der Ascendenz ihrer Patienten.

Um mich kurz zu fassen: bei der Diskussion über die Ätiologie und Pathogenese der Krankheit kann man schwerlich zu irgend einer anderen Auffassung gelangen, als dass sie sich auf dem Basis einer konstitutionellen Anomalie entwickle, dass das endogene Moment die Hauptrolle bei ihrer Entstehung spiele. Eine andere Frage bleibt die, ob man den ganzen Krankheitszustand auf eine angeborene funktionelle Schwäche des Verdauungsapparates beziehen und das Stehenbleiben in der Entwicklung als eine Folge der chronischen Unterernährung auffassen solle, oder ob man die Verdauungsinsuffizienz nur als eine Teilerscheinung eines Degenerationszustandes, der sich gleichzeitig durch Minderwertigkeit anderer Organe namentlich des Nervensystems manifestiert, betrachten will. Die letztere Ansicht wird vor allem durch STOLTE vertreten, der seinen Aufsatz über diesen Gegenstand »Schwere Durchfälle bei neuropathischen Kindern« betitelt. Dass diese Ansicht, wenigstens betreffs der schweren Fälle, starke Gründe für sich hat, ist unzweifelhaft.

Ein neuer Gesichtspunkt hinsichtlich der Pathogenese der Krankheit wird von SCHICK und WAGNER in ihrem letzten Aufsatz über diesen Gegenstand geliefert. Diese Autoren, welche in zwei zur Obduktion gekommenen Fällen schwerste Atrophie der innersekretorischen Organe: Nebennieren, Schilddrüse und Pankreas gefunden haben, scheinen den Veränderungen dieser Organe die grösste Bedeutung für die Entwicklung der Krankheit beimessen zu wollen und schlagen für dieselbe den Namen *Atrophia pluriglandularis digestiva* vor. Hier sind fernere Beobachtungen wünschenswert; auf Grund des jetzt vorliegenden geringen Materials dürfte es zu früh sein, bestimmte Schlüsse zu ziehen betreffs der Rolle, die eine Atrophie der endokrinen Drüsen für die Entstehung dieser Affektion etwa spielen könne.

Gewöhnlich pflegt die Krankheit nicht zum Ausbruche zu kommen während des ersten Lebensjahres — der Lebensperiode, da die Verdauungsorgane sonst am kräftigsten auf verschiedene pathogene Einflüsse reagieren — sondern erst etwas später. Bei vier von meinen Patienten hob sie im Alter von ca. zwei Jahren an, bei einem, Fall 6, als sie etwas über ein Jahr war, und nur bei einem, Fall 1, schloss sie sich als eine direkte Fortsetzung den schweren Verdauungsstörungen an, die schon aufgetreten waren, als das Kind im Alter von vier Monaten auf unzweckmässige artifizielle Kost gesetzt wurde. Es ist schwer zu wissen, worauf diese bemerkenswerte Bewandtnis beruht. HEUBNER scheint hierin einen Ausschlag von der prophylaktischen Kraft der Frauenmilch spüren zu wollen, während andere Autoren wie z. B. LICHTENSTEIN ausdrücklich hervorheben, dass die Mehrzahl ihrer Patienten nicht an der Brust ernährt worden sei, sondern schon früh künstliche Nahrung erhalten aber trotzdem gesund gewesen sei und sich während des ersten Jahres gut entwickelt habe. Unter meinen sechs Patienten haben zwei (2 und 4) ausschliesslich von künstlicher Nahrung gelebt, eine (3) hat zwei Monate Brust erhalten, eine (1) vier Monate und zwei (5 und 6) neun Monate. Nur im Falle 1 übte die Entwöhnung, die hier auf brutale Weise vollzogen wurde, einen direkten Einfluss auf die Entstehung der Symp-

tome, in den übrigen konnte kein solcher wahrgenommen werden, noch konnte man sonst an den Anamnesen irgend welchen Zusammenhang zwischen der Nahrung und der Entstehung der Krankheit ablesen.

Fünf meiner Patienten gehörten den sozial günstig gestellten Schichten der Bevölkerung und nur einer war die Tochter einer Arbeiterin — eine Tatsache, die geeignet ist ein gewisses Erstaunen zu erregen, wenn man bedenkt, dass diese Fälle Patienten in einem öffentlichen Krankenhaus betreffen, dessen Kundschaft überwiegend aus Arbeiterkindern rekrutiert wird. HEUBNER's sämtliche Fälle kamen gleichfalls innerhalb der sozial gutsituierten Schichten der Gesellschaft vor. Hat man Grund, hierin einen Ausdruck für eine grössere Entartungstendenz bei den intellektuell mehr entwickelten Volkselementen zu sehen? Wahrscheinlicher ist eine andere Erklärung, welche HEUBNER andeutet, und zwar die, dass die ungleiche Frequenz nur scheinbar sei: die Krankheit trete vielleicht ebenso oft bei den Armen als bei den Wohlhabenden auf, obgleich ein grosser Teil der Patienten jener Kategorie so früh unterliege, dass eine Diagnose noch nicht habe gestellt werden können. Eine unerlässliche Bedingung dafür, dass ein an dieser Affektion leidender Patient irgend eine Aussicht haben soll, derselben zu widerstehen, ist in der Tat, dass er eine sorgfältigere Pflege geniessen möge, als diejenige, welche man in unbemittelten Familien gewöhnlich im Stande ist, seinen Kindern zu widmen. Andere Autoren haben keine ungleiche Frequenz der Krankheit innerhalb verschiedener Schichten der Gesellschaft konstatiert, weshalb die Möglichkeit ja nicht ausgeschlossen ist, es könne in den angeführten Fällen von einem reinen Zufall die Rede sein. Dasselbe dürfte wohl von der Tatsache behauptet werden, dass alle meine Patienten Mädchen waren.

Es hält oft schwer, einen gewissen Zeitpunkt für den Beginn der Krankheit genau zu fixieren; sie entwickelt sich gewöhnlich schleichend und langsam und nicht selten treten anfangs allgemeine Symptome, wie Blässe, Abmagerung, Kraftlosigkeit und Appetitlosigkeit in den Vordergrund, während

die schweren intestinalen Störungen sich erst später stärker geltend machen. Mitunter ist es durch eine akute Infektion, dass die Krankheit zum deutlichen Ausbruch kommt, wie auch parenterale Infektionen später Exacerbationen des Prozesses einleiten können. In zwei von meinen Fällen wurde angegeben, dass die Impfung eine entschiedene Verschlimmerung des Leidens verursacht hätte. Im grossen und ganzen scheint es doch, als wäre das charakteristische Schwanken zwischen besseren und schlechteren Perioden ziemlich unabhängig von äusseren Ursachen.

Eine eingehende Schilderung des Krankheitsverlaufes dürfte nach den oben mitgeteilten Krankengeschichten überflüssig sein. Für die Diagnose ist vor allen Dingen zu beachten der ausgeprägt chronische Verlauf mit periodischen Verschlimmerungen der Darmtätigkeit, der starke Kraftverfall und die Abnahme des Körpergewichts, die gleichzeitigen nervösen Symptome und schliesslich das Stehenbleiben der Entwicklung des Kindes. Es liegt, wie ich schon früher hervorgehoben habe, in der Natur der Sache, dass das klinische Bild in einer Affektion wie dieser recht bedeutend wechselt; auf die Verschiedenheiten der einzelnen Fälle kann ich nicht näher eingehen, will nur darauf aufmerksam machen, dass es keineswegs immer eine leichte Sache ist, zu einer richtigen Auffassung von der Natur dieses Leidens zu gelangen. Bisweilen kann einem eine genaue Anamnese ins richtige Geleise verhelfen, bisweilen aber ist eine längere Beobachtung von nöten um über die vorherrschende Rolle des endogenen Momentes Klarheit zu gewinnen, was doch von der grössten Bedeutung für Prognose und Behandlung ist. Sehr oft wird diese Affektion mit der tuberkulösen Peritonitis verwechselt. Die abgezehrten marastischen kleinen Geschöpfe mit aufgetriebenem Bauche, in welchem ein Pseudoascites in vielen Fällen freie Flüssigkeit vortäuscht, die hartnäckige Diarrhöe und die Temperatursteigerungen ab und zu lenken den Gedanken unfreiwillig auf peritoneale Tuberkulose. Aber der Mangel tuberkulöser Veränderungen in den Drüsen oder in anderen Organen, der eigentümliche Verlauf mit plötzlichen unerwarteten Schwankungen, die Kombination

mit nervösen Symptomen und wiederholtes negatives Pirquet, als ein in diesen Fällen sehr wertvolles diagnostisches Hilfsmittel, heben doch gewöhnlich früher oder später alle Zweifel.

Wie stellt sich die Prognose für diese Patienten? Von der Litteratur bekommt man den Eindruck, dass die Mehrzahl der Fälle trotz ihres langwierigen Verlaufs doch nach Monaten oder Jahren zur Genesung gelange, wenn auch die Möglichkeit nicht ausgeschlossen sei, dass eine gewisse Schwäche der Verdauungsorgane noch im erwachsenen Alter fortwähren könne. Nicht gar wenige Todesfälle werden doch auch angegeben. Meine eigene Statistik ist sehr ungünstig, indem nämlich nicht weniger als die Hälfte der sechs Patienten, über welche ich oben berichtet habe, an der Krankheit gestorben ist, in zwei Fällen dauert sie noch fort und nur ein Patient hat bei voller Gesundheit das erwachsene Alter erreicht. In den drei Fällen mit tödlichem Ausgang (2, 3 und 4) entwickelte sich allmählich durch bessere und schlechtere Perioden hindurch eine Art von Inanitionskachexie, welche schliesslich zum Tode führte; man hatte den Eindruck, diese Patienten seien von Anfang an zum Untergange bestimmt, sie waren ganz einfach »unernährbar«. In einem Falle trat zwar gegen das Ende eine Bronchopneumonie hinzu, das war aber nur der letzte Tropfen, der den schwachen Lebensfunken zum Erlöschen brachte.

In den Fällen 1 und 5 währt die Krankheit noch. Wie aus der Krankengeschichte für den erstgenannten Fall hervorgeht, ist eine gewisse Verbesserung im Zustande des Patienten unverkennbar besonders mit Bezug auf die nervösen Symptome und man muss sich darüber wundern, dass die Kleine trotz ihrer Gebrechlichkeit bisher sowohl schwere Exacerbationen der Krankheit selbst wie auch Komplikationen von den Respirationsorganen überwunden hat. Aber eine drohende Gefahr bergen jene Exacerbationen noch immer. Entginge sie auch derselben glücklich und käme die Darmtätigkeit einmal in Ordnung, was nicht ausgeschlossen ist, so fällt es doch schwer sich zu denken, dass sie bezüglich der körperlichen Entwicklung das Verlorene würde nachholen können: ein infantiles Individuum bleibt sie für alle Zeiten. Bedeutend günstiger sind die Aus-

sichten für den anderen Fall. Der Patient war beim Eintritt ins Krankenhaus lange nicht in demselben Grade wie Fall 1 heruntergebracht, die Toleranz des Darmes hat fortwährend, wenn auch mit Unterbrechungen, zugenommen, die Entwicklung ist allerdings verzögert, aber doch nicht mehr als dass man auf eine vollständige Ausgleichung in der nächsten Zukunft hoffen kann, wenn, wie vorauszusehen ist, die Ernährungsfunktionen wieder normal werden. Der Fall 6 schliesslich — vorläufig der einzige Patient, der die Krankheit vollkommen überwunden hat — befand sich während langer Zeit in einer sehr kritischen Lage, der Fall war aber insofern günstig, dass keine ernsteren Symptome von dem Nervensysteme vorhanden waren und er mehr als die übrigen den Eindruck einer lokalen Affektion des Darmkanals gab; in diesem Falle wurde mit überraschendem Erfolg Brustmilch als ausschliessliche Kost angewandt vom Alter von $2\frac{1}{2}$ Jahren an während mehr als sechs Monate. Eine bedeutende Empfindlichkeit des Darmes machte sich noch mehrere Jahre hindurch geltend, hat aber später vollständig normalen Verhältnissen Platz gemacht.

Dieses traurige Endergebnis, laut dessen die Hälfte der Erkrankten gestorben ist, kann glücklicherweise nicht als ein gemeingültiger Ausdruck für die Prognose bei dieser Affektion gelten. Andere Autoren sind, wie schon erwähnt, zu viel günstigeren Resultaten gekommen und es ist a priori klar, dass die Ziffern der Statistik wechseln müssen betreffs einer Krankheitsgruppe, deren Grenzen von verschiedenen Autoren weiter oder enger gezogen werden. Meine sechs oben erwähnten Fälle gehören zu den schwersten Formen der Krankheit.

Die Indikationen für die Behandlung müssen mitt spezieller Berücksichtigung der Ätiologie der Krankheit gestellt werden. Es gilt in erster Linie den Wirkungen defekter Anlagen entgegenzuarbeiten und die schwachen Punkte des Organismus zu stärken. Eine Therapie, die ausschliesslich auf die Darm-symptome hinzielt, ist vollständig verfehlt. Natürlich muss die Diät sich bis zu einem gewissen Grade nach der Beschaffenheit der Darmtätigkeit richten und namentlich bei den akuten Verschlimmerungen kann die Anordnung einer strengen Diät

nicht vermieden werden, doch muss man stets im Gedächtnis behalten, dass eine zu lange fortgesetzte einseitige Kost die Inanition leicht vermehren kann und dass man nicht selten durch dieselbe die ungesunde Gemütsverfassung und traurige Stimmung, in welchen diese Patienten sich befinden, schürt. Nicht Schonungstherapie sondern Übungstherapie sagen mit Recht SCHICK und WAGNER. Bestimmte Anweisungen für die Diät können kaum gegeben werden. Es scheint als ob die Toleranz für die einzelnen Nährstoffe bei verschiedenen Patienten verschieden wäre. So viel kann doch gesagt werden, dass die Eiweissstoffe besser als Kohlehydrate und Fett vertragen werden; bei den schweren Exacerbationen meiner Patienten war die Eiweissmilch das Präparat, das verhältnismässig am besten toleriert wurde. Milch dagegen wird im allgemeinen nicht gut vertragen, mit Ausnahme jedoch für die Frauenmilch, die mitunter eine überraschende Wirkung auch auf Patienten haben kann, die das Säuglingsalter schon längst hinter sich gelassen. Eine möglichst abwechslungsreiche Nahrung soll nachgestrebt werden. Die medikamentöse Therapie weist keinen glänzenden Erfolg auf, eine richtige psychische Behandlung aber ist von der grössten Bedeutung.

HERTER hat diesen Krankheitszustand intestinalen Infantismus genannt. Der Name hat ein gewisses Bürgerrecht erworben, aber auch recht viel Widerspruch hervorgerufen, was nicht Wunder nehmen dürfte, da, wie bekannt, das Wesen der Krankheit verschieden aufgefasst wird und ferner der Infantismus zu den am meisten umstrittenen Begriffen der Konstitutionspathologie gehört. HEUBNER z. B. findet diesen Namen nicht recht geeignet, weil, wie er sagt, das Stehenbleiben der Entwicklung, namentlich das Kleinbleiben, das mangelhafte Wachstum des Skeletts hier lediglich eine Folge chronischer Unterernährung seien, wogegen man gewöhnt ist unter Infantismus einen auf *angeborener* Entwicklungshemmung beruhenden Zustand zu verstehen, der sich nicht durch rationelle Ernährung

leben lasse, er räumt aber zugleich ein, dass der Name akzeptiert werden könne, »insofern man darunter das Zurückbleiben der Verdauungsorgane auf einem Niveau mangelhafter Leistungsfähigkeit begreifen würde«. Ich habe schon oben die abweichende Auffassung erwähnt, welche in dieser Krankheit nicht nur eine Affektion des Verdauungsapparates sieht sondern vielmehr den Ausschlag einer universellen Konstitutionsanomalie, die vielleicht schon an und für sich das Stehenbleiben der Entwicklung bedinge, wenn auch die durch die Verdauungsinsuffizienz hervorgerufene Unterernährung in derselben Richtung noch weiter fortwirke. Für eine solche Auffassung ist der Name Infantilismus nicht unmotiviert. Hieraus folgt jedoch noch nicht, dass wir mit dieser Affektion notwendigerweise die Vorstellung von einer germinativ determinierten Entwicklungshemmung, wie MATHES den Infantilismus definiert, verknüpfen müssten. Andere Autoren geben diesem Begriffe eine mehr umfassende Bedeutung. BAUER beispielsweise spricht im Anschluss an TANDLER'S Nomenklatur von einem konditionellen Infantilismus und versteht unter dieser Benennung eine akquirierte Form von Hypoevolution, bei deren Entstehung u. A. auch Milieu-Einflüsse sich geltend machen können. Wer in dem Angeborensein ein notwendiges Attribut des Infantilismus sieht, wird vielleicht einwenden, dass der Name Infantilismus nicht für eine Affektion passe, welche sich gewöhnlich nicht unmittelbar nach der Geburt sondern bei etwas älteren Kindern entwickelt. Aber wie oft geschieht es nicht, dass angeborene pathologische Anlagen erst in einer späteren Lebensperiode manifest werden, wenn grössere Ansprüche auf die minderwertigen Organe gestellt werden? Mehr Fug scheint ein anderer Einwand zu haben, und zwar der, dass es sich hier um einen Zustand übergehender Natur handele, während die meisten unter Infantilismus eine das ganze Leben hindurch persistierende Hemmung von Wachstum und Entwicklung verstünden. Darauf kann aber geantwortet werden mit einem Hinweis beispielsweise auf unseren Fall 1, bei dem keine Ausgleichung der Defekte denkbar ist, und auf alle diejenigen, die schon früh unterlagen, wozu noch die Möglichkeit kommt, dass auch in

den günstig verlaufenden Fällen eine funktionelle Schwäche der Verdauungsorgane fürs Leben zurückbleibt. Die alte Einteilung in konstitutionelle und nicht konstitutionelle Krankheiten hat heutzutage keine Gültigkeit mehr; konstitutionelle und exogene Momente wirken bei der Entstehung aller Krankheiten zusammen und es gilt in casu zu ermitteln, welche Bedeutung dem einen oder dem andern dieser Momente gebühre. Aber welchen Namen man auch immer für solche Fälle wie die hier mitgeteilten wählen mag, soll man doch wissen, dass der konstitutionelle Faktor bei ihnen eine ganz andere Rolle spielt als bei der Mehrzahl banaler Magen- und Darmkrankheiten.

The Pathogenesis of Anaphylactic Asthma.¹

By

KAJ BAAGØE.

Assistant Physician to the Children's Department of the State
Hospital, *Copenhagen*.

(Chief Physician: Professor C. E. BLOCH.)

The discovery that asthma is due to anaphylaxis, — for which we are indebted especially to American investigators, — has done much to lift the veil which has always surrounded this disease. What TROUSSEAU has very significantly termed »les fantaisies de l'asthme», the caprices of asthma, and which everyone who has studied the disease can cite numerous examples of, we are now in a position to explain on the basis of our knowledge of anaphylaxis. It is not too much to say that this new view of asthma as an anaphylactic disease has brought about a complete revolution in our ideas of the etiology, clinical aspect, and treatment, of this malady, and it is therefore natural to enquire whether the pathogenesis alone is untouched by our new knowledge, or whether we can learn something fresh in this field as well.

Let us then first see what we understand by anaphylactic asthma. It is asthma which depends upon an anaphylactic disposition; the attack is excited when the patient is exposed to the substance for which he is anaphylactic.

¹ Read at the meeting of the Danish Society for Internal Medicine, March 28, 1924.

We must therefore make it clear that there is no question of a neurosis in the general meaning of the term, as a consequence of a neuropathic disposition, but there exists the morbid condition we call anaphylaxis in which the asthmatic attack is to be regarded as an anaphylactic shock. Asthma is thus not a disease in itself but a symptom of an anaphylactic condition comparable with other symptoms of this state as, for example, urticaria, and idiosyncrasy.

I think it is important to appreciate this in order to arrive at an understanding of the disease.

I will now pass on to discuss the pathogenesis of the attack itself. It is not my intention to enter into details here of the earlier theories, but I should like to bring forward a new factor which in the light of our present experience must be assumed to play an important rôle in the occurrence of the asthmatic attack, and which is adequate in itself to explain it.

We have the advantage over earlier authors in recognising a specific irritant which causes the attack in anaphylactic asthma. In horse-asthma we know that it is the horse-dander which produces the attack, just as in hay fever it is the pollen which is the exciting factor.

We will begin by investigating the characters of these specific bodies.

First of all I will mention that they are water-soluble. By extracting both horse-dander and pollen with water we obtain the active substance in the filtrate (a method used for production of preparations for the cutaneous test). This property that the substance is soluble in water is very important because it involves the possibility that it can be dissolved by the secretion of the mucous membrane.

If we next study the biological action of the substance on the anaphylactic organism we learn some of its prominent qualities. As an example we may choose the horse-asthmatic individual and investigate the effect of the horse-dander extract upon his constitution.

The cutaneous skin test is well known. It consists in

making a slight abrasion in the skin, as in *PIRQUET's* reaction, and applying a little of the substance one wishes to investigate, dissolved in a drop of $N/10$ $NaOH$. If we therefore test the horse-asthmatic with horse-dander we shall observe that a papule develops surrounded by a hyperaemic zone. The effect of the horse-dander extract is therefore: hyperaemia and oedema. The hyperaemia is due to a vasomotor paralysis of the capillaries, and the oedema together with a similar action on the lymph vessels which gives rise to the pseudopodia — like processes of the papule.

If, now, instead of proceeding in the manner described the extract is injected intracutaneously we see in a few minutes a large papule surrounded by a hyperaemic zone. The effect is thus precisely the same as before: hyperaemia and oedema.

If the substance is rubbed into the intact skin scattered papules often appear on the area treated. (This action on the undamaged skin may be extremely unpleasant for the patient. I have, for instance, a little horse-asthmatic patient who, every time she has been for a ride, — and it is her favourite sport, — gets large blisters on the inner side of both legs. In the case of hay fever also I have seen patients develop urticaria when they come in contact with hay.)

No matter in what way the substance is applied, — cutaneous, intracutaneous, or percutaneous, — the skin therefore reacts in all cases with hyperaemia and oedema.

We find exactly the same thing on applying the substance to mucous membranes. Thus *ARENT DE BESCHE's* ophthalmoreaction¹ depends upon this. He places a little of the substance on the ocular conjunctiva and a few minutes afterwards swelling and redness of the conjunctiva, sometimes very severe, occur.

We can also produce a very marked oedema of the buccal mucous membrane by application of the substance in this situation.

¹ Norsk Magazin f. Lægevidenskab, May, 1922.

Finally I will mention a method which ARENT DE BESCHE has introduced in anaphylaxis and which I consider to be one of his greatest contributions, namely, the passive transference of anaphylaxis in man.¹ The method is to inject $\frac{1}{10}$ cc. of the anaphylactic patient's serum intracutaneously into healthy human skin and 24 hours later to inject $\frac{1}{10}$ cc. of the antigen. In about half an hour's time it will then be noticed that a papule has developed around the site of inoculation surrounded by a very hyperaemic zone just as in the intracutaneous injection of the substance in the patient himself.

From this it will be seen that *one of the chief properties of the specific substance in anaphylactic asthma is that it evokes hyperaemia and oedema in the skin and mucous membrane.*

It might be asked whether the water-soluble body investigated is really the same as that which causes the asthmatic attack. The following case will prove this.

Shortly after we had started investigations with the cutaneous reaction at the hospital a little girl came in for examination who was found to have a positive skin test to a number of different substances including horse serum, horse dander, hen's egg and cod peptone. As we wished to try the other method which is recommended in America, namely the intracutaneous reaction we sterilised the four substances referred to by autoclaving for half an hour at 120° and injecting $\frac{1}{10}$ cc. of a 10 % solution of each. We certainly thought we should not provoke any reaction, for an antigen is usually destroyed by denaturation. But as we found on this occasion and as we later confirmed in another way, the antigens referred to are not destroyed by autoclaving. Horse serum gave no reaction in the patient, a result which was only to be expected, since presumably all the albumin had become insoluble on heating. Nor did the horse-dander extract give a marked skin reaction, but in the case of the other two substances an enormous reaction was obtained. A few minutes after the injection an urticarial papule appeared

¹ Norsk Magazin f. Lægevidenskab, Sept. 1922.

at the site of inoculation for hen's egg and, on the other arm, for cod extract, both of which rapidly increased in size while numerous miliary papules developed within a range of several centimetres, which also quickly enlarged and became confluent forming a continuous infiltration. The patient now began to get a cold in the head, coughed violently, and shortly afterwards she started gasping for breath, and a very severe asthmatic attack quickly developed. At the same time she complained of itching of the body and when her clothes were removed it was found that the whole of the body and extremities were covered with blisters, large and small, which increased in size so that in about 15 minutes' time they had united into wheals larger than the palm of the hand, forming an almost continuous diffuse infiltration of the skin of the entire back. The attack and the urticaria lasted about an hour and a half and then passed away gradually.

This case thus proves very clearly that the water-soluble substance which produces the cutaneous reaction in the patient is also the substance which causes the asthmatic attack.

Finally I will mention the last property of these bodies, namely, that they are not only capable of exciting anaphylactic shock in a sensitised person but they are also able to sensitise a normal individual.

By injecting horse-dander extract I have succeeded in sensitising two guinea-pigs, so that on reinjection with horse-dander 3 weeks later they both died of typical anaphylactic shock.

To recapitulate, the properties we have found belonging to these anaphylactic bodies are as follows: —

- (1) they are water-soluble,
- (2) they produce hyperaemia and oedema of the skin and the mucous membranes in the anaphylactic organism,
- (3) on subcutaneous injection they can produce an asthmatic attack and urticaria in the anaphylactic organism;

(4) they can sensitise a guinea-pig.

If now we wish to form an idea, from our knowledge of the properties of the specific irritamentum, of how it can give rise to the asthmatic attack, it is natural to think, first of all, of the hyperaemic and oedema-producing characteristics. It is, however, remarkable that all the substances that we know as asthmogenic, however different they may be, such as horse-dander, cod, hen's egg and pollen, all possess this mutual and peculiar characteristic that they produce hyperaemia and oedema in the very individual in whom they excite an attack.

We will therefore investigate whether the asthmatic attack can be explained by this property.

On inhaling the specific irritamentum it is first the nasal mucous membrane which is affected. In virtue of the oedema and hyperaemia produced we obtain the picture of vaso-motor rhinitis which, as is known, often ushers in the asthmatic attack.

On deeper inhalation of the substance it penetrates down to the bronchi and bronchioles, causing an oedematous swelling of the mucous membrane here also, with consequent stenosis. Thus the conditions necessary for the asthmatic attack are actually present.

This interpretation of the genesis of the attack also affords an explanation of the clinical observation which several investigators have recorded, among whom is TROUSSEAU, that some asthmatics know when the attack is approaching. They note firstly that the nasal mucous membrane is attacked, and secondly, how this unpleasant sensation travels down the throat and trachea, and is finally followed by the attack.

This impression of the progress of the attack is easy to understand when we know that it is an oedema-producing substance which is inhaled, but it can hardly be explained with the reflex theory.

I will give an account of the case which first suggested to me that the attack might arise in this way. It was a little asthmatic child, 9 years old, the son of a doctor, who

in addition to the asthma had an excessive idiosyncrasy for egg. As soon as he took the smallest quantity of egg he got nausea and vomited but he had never had any indication of asthma in connection with this idiosyncrasy, which was remarkable.

In treating his idiosyncrasy I started in accordance with American method by giving him small doses of pulverized egg in capsules. I began with a few milligrams per dose but as he tolerated this well the dose was soon increased to 5 gm. taken at one time. At this point he was to start a new box of capsules which I had sent him but it chanced that one of the capsules had broken on the way. When, therefore, he took his dose of egg a little of the egg powder came out in the spoon, and a few minutes later marked swelling of the lips and mouth appeared, he got a violent cold in the head, his voice grew hoarse and piping as in laryngitis, and he had an asthmatic attack. This case is remarkable in several respects.

In the first place it is strange that he can tolerate as much as 5 gm. egg powder in gelatine capsules, which presumably are dissolved in the stomach, without vomiting, while a far smaller dose with no capsule excites vomiting. The cause of his vomiting when he eats egg must therefore be due, not to a direct action on the mucous membrane of the stomach, but to nausea occasioned by oedema of the fauces.

Secondly we here have a boy with asthma and an idiosyncrasy which hitherto have arisen quite independently of one another and have apparently been two diseases which had nothing whatever to do with one another, but which under the present circumstances are seen to have a certain relation to each other in that his idiosyncrasy for egg is the cause of an asthmatic attack when he inhales some of the egg powder.

Lastly, — and it is for this reason that I mention the case here, — there is the manner in which the attack, as it were, progresses; oedema of the mouth and coryza first appear, then hoarseness, and finally an asthmatic attack.

The cause of his attack is obviously the oedema-producing

substances direct action on the mucous membrane of the bronchioles.

Reverting to the previously cited case in which the asthmatic attack was excited by injection of the specific antigens we can discover a connection between the attack and the oedema-producing property of the substance in this case also. As will be remembered the patient got a tremendous urticarial rash. This urticaria can naturally be explained as the result of the direct action of the antigen on the capillaries of the skin. This leads one to assume that the same process takes place in the bronchial mucous membrane and that a similar affection occurs, an »urticaria» of the mucous membrane of the bronchioles, which brings about a local stenosis manifested clinically by an asthmatic attack.

It will be seen that the asthmatic attack can be imagined to arise in the same way whether the specific irritant gains access to the organism via the respiratory tract or the vascular system, namely by a vasomotor disturbance produced by the oedema-forming property of the substance.

The idea that the asthmatic attack is due to »urticaria» of the bronchial mucous membrane is not new. Thus TROUSSEAU, among others, suggested the probability of such a pathogenesis of those asthmatic attacks which are accompanied by urticaria of the skin. But so far as I am aware nobody has previously attempted to put such a conception on a more solid foundation.

Whether this characteristic of the substance, of producing hyperaemia and oedema, is the only factor involved in the asthmatic attack, I do not know, but what I wish to point out is that we have to reckon with it as an important one in the origin of these attacks, and that it is sufficient by itself to account for the attack. And the other symptoms of anaphylactic asthma can also be explained on the basis of this action of the substance, as I will show. Thus it explains, as mentioned, the *vasomotor rhinitis* which often precedes an attack, the *attack* itself, its rapid development and collapse, and also the fact that the attack nevertheless takes a certain time before it reaches its maximum and does not immediately

attain its full height as we should expect if it was a question of a true broncho-spasm. (Whether concurrently with this swelling of the mucous membrane there is also spasm of the bronchial-muscles cannot *prima facie* be decided, nor can it be proved from clinical experience.)

The *specific secretion* found in asthma can perhaps be explained on the ground that we have to deal with a unique affection of the mucous membrane.

Headache, also, which is not rare in asthma during or between the attacks, can be explained by the action of the antigen on the capillaries. Neurologists believe that migraine is precisely a vasomotor disturbance.

With regard to the rarer symptoms which are stated to occur in asthma, namely *angio-neurotic oedema* and *mucous colitis*, there is nothing surprising in the fact that they can be produced by substances whose chief property is that they give rise to oedema.

In this interpretation of the pathogenesis of the asthmatic attack and the other anaphylactic symptoms the cutaneous reaction is of special interest as the analogue of the swelling of the bronchioles during the attack, because in the cutaneous papule we have an object for the study of various influences on the formation of the oedema.

I will first discuss the effect of adrenalin. If a drop of adrenalin is applied to a well developed cutaneous papule it will be found that the latter vanishes in the course of a few minutes and in its place a white ischaemic area will be seen. Tracing the analogy with the swelling of the mucous membrane in the asthmatic attack, it is probable that the effect of adrenalin on the attack, on inhalation and possibly on injection, depends at any rate partly upon this power of producing anaemia.¹

I have investigated the effect of hyperaemia on the production of oedema by causing the patient to hold one arm in hot water for a quarter of an hour and then carrying out the cutaneous reaction simultaneously on both arms. It was found that on the hyperaemic arm there is either no reaction at all or the papule is considerably smaller and much flatter than on the other.

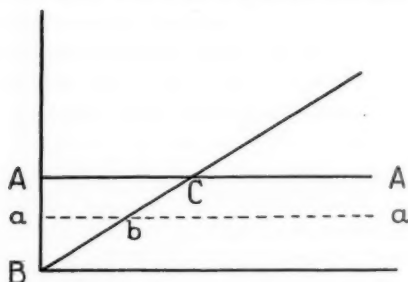
¹ A. EPHRAIM has shown by bronchoscopy in 7 cases of chronic bronchitis that a subcutaneous injection of adrenalin produces anaemia and discontinuance of the swelling of the mucous membrane (Deutsch. med. Woch. 1912, p. 1453).

The fact that hyperaemia inhibits the formation of oedema might possibly explain those cases where the asthmatic attacks entirely cease while febrile bronchitis or broncho-pneumonia are present (TROUSSEAU, STRÜMPFEL, SIEGEL and others).

But patients with anaphylactic asthma not only get attacks when they are exposed to the harmful substance, but they may also get them from other causes, as for example when they go out into the fog. How is this to be explained?

We can think of two factors that may be operative here.

One has been pointed out by TALBOT¹ namely, that a certain tolerance limit exists in anaphylactics for the harmful



substance, and that this tolerance limit or threshold, if you will, is not constant but may lie at a higher or lower level.

In the accompanying diagram the line A—A denotes the tolerance threshold, and the line B—C the amount of deleterious substance with the patient can tolerate without getting anaphylactic symptoms. But the patient cannot always tolerate the quantity (B—C), for instance when the tolerance limit falls (e. g. to a—a); he then gets anaphylactic symptoms as soon as the amount exceeds B—b.

It may be that fog belongs to such factors that depress the tolerance limit. We could imagine that the harmful substance is present in or upon the bronchial mucous membrane

¹ Boston Medical and Surgical Journal, August, 1916. Vol. CLXXV, p. 191.

but in too small a quantity to excite an attack under ordinary circumstances. Not until the tolerance boundary is depressed by the fog is the attack developed.

Another possibility we could think of is that a similar swelling of the bronchial mucous membrane such as is observed as a result of the action of the antigen, might be produced in another way.

In his asthma theory WEBER proceeds on the assumption of an analogy between the swelling of the mucous membrane in vasomotor rhinitis and the swelling of the mucous membrane of the bronchioles which he presumes is present in the asthmatic attack, a view which agrees with our theory. In vasomotor rhinitis we observe that sudden changes of temperature, particularly from cold to warm, excite acute swelling of the nasal mucous membrane even when it is not a question of anaphylactic disease.

In asthma we not infrequently see the same thing when the patient gets an attack with a sudden change of temperature, even in patients who do not appear to be anaphylactic. This goes to show that an acute swelling of the mucous membrane can occur without an anaphylactic basis.

We may recapitulate what we have discovered by our clinical investigations as follows.

The substances which are able to excite an attack in cases of anaphylactic asthma, all have a marked and characteristic local action on the capillaries and lymphatic vessels of the anaphylactic organism, which leads to hyperaemia and oedema. Thus on inhalation they produce, firstly, swelling of the nasal mucous membrane with consequent stenosis (vasomotor rhinitis) afterwards, swelling of the mucous membrane of the lower respiratory passages which gives rise to stenosis of the bronchioles. This swelling alone (or in association with bronchial spasm) is the cause of the asthmatic attack.

On injection of the asthmogenic substance it is likewise the locally active quality which first makes itself felt. In the skin it occasions hyperaemia and oedema (urticaria), and

the mucous membrane of the bronchioles is subject to an exactly similar affection in the form of swelling. This swelling alone (or in association with bronchial spasm) is the cause of the asthmatic attack.

Our clinical studies have therefore led us to the result that the attack in anaphylactic asthma is mainly due to a vasomotor disturbance of the capillaries and lymphatics caused by the action of the antigen.

It will then be asked whether this is not at variance with experience in experimental animal pathology, as one of the principal arguments in favour of the theory that a reflex bronchial spasm is the cause of the asthmatic attack is precisely that anaphylactic shock in animals manifests itself as spasm of the bronchial musculature. It is therefore necessary to examine more thoroughly the factors involved in anaphylactic shock in animals.¹

As is known, the dominant symptom in anaphylactic shock in the guinea-pig is severe dyspnoea which ends in the cessation of respiration. But this typical dyspnoea even in the guinea-pig is not an absolutely constant phenomenon and in the dog it is quite absent. But there is one thing constantly present in anaphylactic shock both in the guinea-pig and dog, — a marked vasomotor disturbance. This consists in a paralysis of all the vessels of the abdomen with a consequent blood pressure drop. Experiments to determine whether the paralysis is of peripheral or central origin show that stimulating the vasomotor centre of an animal with anaphylactic shock does not result in any increase in the blood pressure and a preventive section of the spinal cord does not hinder the occurrence of the blood pressure fall (AUER, LOEWIT, SCHULTZ). Nor does section of the vagus, sympathetic, or splanchnic nerves hinder dilatation of the vessels (PEARCE and EISENBREY).

¹ ROBERT DOERR: Handbuch d. Pathogenen Microorgan. 1913, Bd. II, p. 966 and KOLLE & HETSCH: Experiment. Bakteriologie u. Infektionskrankh. 1916, Bd. I, p. 194.

All these experiments, therefore, prove the vasomotor disturbance is of peripheral origin.

According to AUER the cause of the dyspnoea in anaphylactic shock is spasm of the muscles of the bronchioles. He bases this on the pathological findings in the lungs of guinea-pigs that have died from anaphylactic shock. Greatly contracted bronchioles with much folded mucous membrane which entirely occludes the lumen are found.

This broncho-spasm is of peripheral origin. It is found to occur equally after removal of the brain and basal ganglia (SCHÜRER and STRASSMANN), section of the vagus (AUER), or decapitation (PEARCE and EISENBREY).

According to W. H. SCHULTZ's investigations the bronchial spasm is due to a direct action of the antigen, for he has shown that organs (uterus and intestine) removed from sensitised animals respond with a contraction to contact with the antigen.

But broncho-spasm is not the sole cause of the failure of the respiration. In the lungs of the rabbit and cat dead from anaphylactic shock we do not find the lumen of the bronchioles closed as in the guinea-pig although they die with the same signs of dyspnoea and asphyxia. The respiratory condition in this case cannot therefore result from bronchial spasm but must be looked for elsewhere. It has been surmised that it might be accounted for by a derangement of vessels giving rise to oedema of the lungs, which therefore could not contract. That an affection of the vessels of the lungs is actually present in anaphylactic shock even in the guinea-pig is indicated by the punctiform haemorrhages, the locally much dilated capillaries, and the scattered patches of oedema which are found in the lungs at the most mortem examination. According to STRASSMANN's and SCHÜRER's investigations the cause of the arrested respiration in the rabbit and cat is always of peripheral origin.

The results of the investigation into anaphylactic shock in animals may be summarised as follows:

The main point of attack of the anaphylactic noxious

substance is in the periphery. *The action is chiefly a paralysis of peripheral vessels. A frequent symptom is dyspnoea which, however, may be entirely absent. This dyspnoea is partly due to broncho-spasm and partly to an unknown factor, possibly a derangement in the vessels, both being of peripheral origin.*

If in the light of our knowledge of anaphylactic shock in animals we investigate the probability of our theory of the asthmatic attack being due to the action of the antigen on the peripheral vessels, we arrive at the following conclusions.

Investigations into the pathogenesis of anaphylactic shock in animals give no support to a reflex theory (although, on the other hand, they do not exclude the possibility of such). But they are directly opposed to the view that the reflex route is the only way in which anaphylactic shock can be excited.

With regard to the presence of bronchial spasm in the anaphylactic attack, animal experiments make it probable, but do not afford proof that such exists; if it were so, the spasm would be of peripheral origin. But animal experiments give support to a theory which, like ours, is based on a peripheral vasomotor action of the antigen.

There are two important symptoms of anaphylactic shock in man upon which animal experiments give us no information, namely, urticaria and swelling of the bronchial mucous membrane, because they do not occur in anaphylactic shock in animals. As far as we know at present, man is the only being in the animal kingdom that exhibits urticaria in anaphylactic shock. But the simultaneous absence of urticaria and swelling of the bronchial mucous membrane may perhaps indicate an affinity between these two components.

In discussing the pathogenesis of anaphylactic asthma I am obliged to deal with a big investigation which has recently been published in America by HUBER and KOESSLER.¹ These authors provide material which should prove decisively that broncho-spasm is a very important factor in the asthmatic

¹ Archives of Internal Medicine December, 1922, Vol. 30, p. 689.

attack. On examining the lungs of asthmatics microscopically, they find a considerable exsudate in the lumen of the bronchioles, great infiltration of the subepithelial tissue and mucous glands, sometimes hypertrophy of the latter, thickening of the muscularis and walls of the arteries, and in some cases calcification of the cartilages. On careful measurement of the muscularis, the subepithelial tissue, and the entire thickness of the walls of the bronchioles they show that all these tissues are thickened, be recording in the accompanying curves their measurements of asthmatics and normal persons.

From the results of their investigations they draw the conclusion that »in man, at least, the allergic reaction of the tissues is not confined alone to the smooth muscle fiber system, but involves also the whole organ system which serves exsudative proceses, epithelium, endothelium, capillaries and glands» and is manifested by hyperactivity and consequent hypertrophy of all these tissues.

On examining their material which is excellent and fully described, one feels in doubt, however, about the justification of their conclusion. It is not evident from their article, for instance, why the changes described cannot be due solely to a chronic bronchitis. In the hypertrophic form we find just such changes of the bronchial wall. If their curves of muscularis thickening in asthmatics and normal persons are compared with the similar curves in bronchitics which are recorded in their table, it will be seen that the asthmatic curves closely follow the bronchitic ones.

On the whole it is possible to account for the changes in the bronchioles in asthmatics as a result of bronchitis and decisive proof of the presence of bronchial spasm in the asthmatic attack is still lacking.

In conclusion I will summarise my discourse thus:

The asthmatic attack is a symptom comparable with the other symptoms of the anaphylactic state. The attack as well as the other symptoms can all be traced to a peripheral

STUDY OF THE PATHOGENESIS OF ANAPHYLACTIC ASTHMA

vasomotor disturbance induced by the antigen's power of producing hyperaemia and oedema.

The asthmatic attack can, therefore, apparently be due solely to a simple peripheral vasomotor disturbance. It is probably, however, usually accompanied by broncho-spasm which is likewise of peripheral origin.

In my paper I have not discussed the influence of the cerebrum on the occurrence of the asthmatic attack. Clinical experience teaches us that it undoubtedly plays a part in the development of the asthmatic attack, but it is outside the scope of this paper to deal with the question.

It has been my aim in this communication firstly to draw attention to the asthmogenic substance's property of producing hyperaemia and oedema, and demonstrate the significance of this property in the production of the symptoms which occur in anaphylactic shock in man; and secondly, to show that the asthmatic attack can be excited in this way without the intervention of the cerebrum and of the centra of medulla oblongata, by a non-reflex route.

Contribution to the Histiopathology of the spinal Cord in congenital Syphilis.

By

Dr. CORNELIA DE LANGE.

Physician to the Emma-Hospital for sick Children in Amsterdam.

Congenital syphilis may be considered as an intra-uterine sepsis, caused by spirochetes, which very probably have the power to penetrate into all tissues. It depends on many essentially unknown factors, whether they will produce here pathologico-anatomical changes or clinical symptoms and whether these symptoms will appear directly or only after a lapse of years. We are used to speak then about the greater or lesser resistance opposed to the spirochetes and the long latency-period of the virus.

Apart from this exogenous influence on the nervous system of the child, the parental syphilis may also effect the germinal cells. Vascular changes, inflammations, gummata must be attributed to the virus itself, whereas, in respect to retardation of growth, hypoplasia and destruction of elements, the endogenous factor is also to be considered. Both influences may act together.

Far more frequently than it was formerly supposed congenital syphilis attacks the central nervous system. E. DE VRIES¹ found that $\frac{1}{4}$ of the patients of the Asylum for the Weak-minded at *Voorgeest* suffered from congenital lues. Ac-

¹ E. DE VRIES. Geneeskundige Bladen 1918.

STANFORD MEDICAL LIBRARY

according to some authors, the central nervous system is affected in one half of the cases of this disease. Respecting this subject, descriptions have been given of miliar gummata on the ependym of the lateral ventricles, of cerebrospinal meningitis, accompanied by gummata, meningo-encephalitis, myelitis, encephalomalacia, diffuse basal meningitis, pachymeningitis hæmorrhagica, atrophy of the gyri resulting from encephalomalacia, leptomeningitis syphilitica tarda, appearing only in the years of puberty. As ASCHOFF² remarks, congenital lues may be the cause of certain cerebral infantile paralyses as well as of infantile, spastic hemiplegias with encephalomalacia, cysts and porencephalic defects, local sclerosis with epilepsy, atrophic brainsclerosis with microgyria, as occurring in cases of idiocy, nay, it even seems possible, that on this same foundation may be based certain types of impeded development as hypoplasia, asymmetry of the brain and the cerebellum, absence of the corpus callosum, the fornix, the anterior commissure, the pyramid decussation and the pedunculi cerebri.

These pathological changes must be considered as substrates of very different clinical types, which may appear either at an early stage, as in case of juvenile tabes and juvenile paralysis or in after years. The literature on this subject is almost too extensive for perusal, whereas, on the contrary, I could find but little information on *spinal retardation processes* based on congenital lues and clinical symptoms resulting from them. Before discussing these scanty reports, I will relate my own cases, the first being, as I am inclined to think, one of retardation; the second the result of an intra-uterine inflammation perhaps combined with some retardation.

Patient A., born January 7 1923, a fullterm baby, is admitted to the Emma-Hospital on March 7 1923. After being breastfed during 6 weeks, the child was given different kinds of artificial food for the rest of the above mentioned period. The family physician was struck by the stiffness of the child, the

² ASCHOFF. Path. Anatomie. Dritte Auflage 1913.

face also wearing a contracted look. Three weeks before its admission to the hospital, the arms, legs and eyelids were swollen and the patient was feverish and convulsive. After a fortnight the swelling abated. During the last days the infant vomits and the bowels are loose. At the time of its admission, it had a typical syphilitic habitus; yellow brown colour, the lips having fissures. Rhinitis, enlarged spleen and liver. The eyes are shut; there is some bloody secretion from the conjunctiva. Both the WASSERMANN and the SACHS-GEORGI tests are positive. The urine contains albumen and many leucocytes.

The infant always remains in the same position with flexed elbows and hands strongly bent and twisted, the back of the hands being turned towards the breast, fingers slightly bent and in abduction (main en phoque, Flossenstellung). The thumb is turned inside without being inclosed by the fingers. The arms are motionless except sometimes for a slight moving of the fingers. The legs are stretched. The feet resume their equinal position after having been bent in the talo-crural joint, this being the only motion of the legs. The whole body of the child feels hypertonic, spastic. The backs of the hands and feet are somewhat edematous. There is no incontinentia of urine and faecal matter. The child's voice is hoarse and plaintive. The result of the electric examination of the nervus medianus is: KS 3 AnS 3 AnO > 5 KO > 5. The patient drinks little and dies rather suddenly on March 10.

Post-mortem by Dr. J. C. SCHIPPERS, 4 hours after death.

Necropsy report. The quantity of subcutaneous fat is rather large. The muscles are pale. The arms and legs remain in the same position as during life. The backs of the hands and feet and the eyelids are edematous. The abdomen contains some free fluid. The liver is enlarged and reaches three fingers' breadth below the costal margin. The heart muscle is flabby and pale, the valves are normal. The lower lobe of the right lung shows a beginning of pneumonia and subpleural pin point hemorrhages. In the upper- and lower lobe of the left lung there are also small subpleural hemorrhages. The left lower lobe has a pale red colour, contains much fibrous tissue and is partly atelectatic. The enlarged liver has a broad border, feels very hard and is spotted pale yellow and brown-red. It weighs 255 Grams. The right lobe feels more solid than the left. The surface is uneven. On section the tissue looks like bacon, thickly covered by tiny opaque specks, probably on account of the fibrosis. The spleen weighing 40 Grams, has a spotted surface with subcapsular hemorrhages. There is perisplenitis. On section the tissue

looks hyperaemic, only a few Malpighian bodies can be seen, there is a marked degree of fibrosis. The kidneys have lost their characteristic aspect on section. Examination of the brain was not allowed.

The following organs were examined microscopically: liver, spleen, kidneys, thymus, thyroid, lungs, spinal cord, *nervus medianus* and *nervus ischiadicus*.

Microscopical findings:

liver: cirrhosis, miliar gummata. The capillaria contain a considerable number of erythroblasts, some of which show mitosis;

kidney: here and there some leucocytes are found within BOWMAN's capsule. Some of the collecting tubes contain epithelia and leucocytes; in the vessels some erythroblasts are found;

spleen: hyperaemic pulp, the sinusendothelium is swollen; many phagocytes;

thymus: in the majority of the lobuli the difference between cortex and medulla is not very marked. There are many eosinophile cells. The connective tissue of the septa is somewhat infiltrated; here also many eosinophile cells are found;

lung: (pale spot in the left lower lobe) The bloodvessels have very thick walls, but for the rest the lung does not present the type of pneumonia alba, though there are atelectatic spots.

Adrenals: thickening of the capsules.

Thyroid body: much colloid, the epithelium of the follicles is arranged symmetrically.

By means of the LEVADITI method a great number of spirochetes were found in the liver and the adrenals.

N. ischiadicus and *medianus:* no degeneration, no inflammation (WEIGERT-PAL and VAN GIESON stains).

The examination of the nervous system of infants is rendered difficult by the fact that a few months, even a few weeks make so much difference in the degree of myelinisation. So it is always necessary to make controlling preparations of infants of the same age. Moreover attention should be paid to individual differences, which very probably exist. For instance in BECHTEREW's¹ figures of the spinal cord of

¹ BECHTEREW. Die Leitungsbahnen im Gehirn u. Rückenmark. 2e. Auflage 1899.

the new-born only the areas of the crossed pyramidal tracts are pale in the preparations after WEIGERT-PAL, whereas we know from ZAPPERT¹ who examined a great number of spinal cords of new-born infants, that also GOLL's bundles are often not yet fully myelinated.

The patient described above was aged 8 weeks. I examined the normal spinal cord of two infants, the one being old 7 weeks, the other 3 months. In these three cases the material had been lying in formaline only for a week; the same may be said of the cord of the second syphilitic infant.

In the child A the small size of the cord on section was macroscopically striking.² For the microscopical investigation the following methods were used: NISSL, haematoxyline-eosine, WEIGERT-PAL, VAN GIESON, MARCHI, LEVADITI.

There proved to be a slight local meningitis in the cervical and sacral parts. The glia round the central canal had increased a little, whereas the vessels were very thick without any trace of mes- or endarteriitis. Respecting the ganglia the following is to be noted:

The *cervical medulla* shows a decrease of ganglia, specially in the ventro-medial groups of the anterior horns. For the rest the cervical ganglia have a normal aspect, except for a few being slightly swollen and having a lateral displacement of the nucleus.

Thoracic medulla. CLARKE's columns are well provided with ganglia, but a great many of them have peripheric nuclei and show a certain degree of disintegration. The sympathetic ganglia (nucleus intermedio-lateralis) look normal. The anterior horns present a considerable decrease, specially in the ventro-medial group. Generally speaking the tigroid of these ganglia is not intact, compared to that of the controlling preparations.

¹ J. ZAPPERT. Arbeiten aus dem Institut für An. u. Phys. des Centralnervensystems an der Wiener Universität Heft V 1897, Heft VI 1899.

² This fact does not show on the pictures, because a stronger magnification is used.

ORIGINAL MANUSCRIPT IN POSSESSION OF THE LIBRARY OF THE HISTOLOGICAL MUSEUM, UNIVERSITY OF CHICAGO

Lumbo-sacral medulla. The medial ganglia of the anterior horns are very small, whereas the controlling preparations show large, well-formed cells. In the rest of the grey matter the number apparently has not diminished, but the aspect generally is not quite normal.

It is however very difficult to tell to what extent a ganglioncell may be called normal. Already in 1881 JARISCH¹ pointed to this difficulty which has not been totally surmounted by NISSL's method. In fetal ganglia the chromophile grains are specially found in the periphery and so is the nucleus.

Now the question arises, whether in casu there may be an aplasia or an atrophy, in other terms, a retardation in the development in consequence of which the ganglia were not, or deficiently formed or whether they have perished by some process of destruction. Though it is impossible to ascertain this matter, yet WEIGERT-PAL's preparations seem to point in the direction of the first hypothesis.

When comparing fig. 1—3 to fig. 4—6, the first series representing the normal cervical, thoracic and lumbar medulla of an infant aged 7 weeks, whereas the second shows the same parts in the spinal cord of patient A., who died at the age of 8 weeks, we see directly the considerable retardation of myelinisation. Except for the posterior and the spinocerebellar tracts, the colour is everywhere much too pale, this being of course most apparent in the crossed pyramidal tracts, the formation of which, even in normal state, is not complete at this age. In the direct pyramidal tracts the center is paler still than the lateral part.

Though the myelinisation in the posterior tracts is much more marked than in the rest of the medulla, yet they are not normal in the lumbar part, the postero-external tract (BURDACH) being too pale as is clearly visible in fig. 6. The

¹ A. JARISCH. Vierteljahrschrift f. Derm. u. Syphilis 86. Jahrg. 1881.

same may be said of the sacral part and of FLECHSIG's oval field (fasciculus sacralis postero-medialis).

The anterior as well as the posterior roots are well myelinated. The fibers in the grey matter are generally better developed and more numerous in the normal preparations than in the syphilitic cord as a comparison of fig. 3 with fig. 6 will clearly show.

The MARCHI preparations present no signs of degeneration; those after LEVADITI do not contain any spirochetes.

The above described findings have a certain resemblance to those of amyotrophic lateral sclerosis.

As IRENE KAUFMANN¹ learned from an extensive investigation of the myelinisation of the posterior tracts, those tracts are fully myelinated, when the fetus has reached the length of 46 cm and BURDACH's bundle is sooner ready than GOLL's. In this respect it is interesting to note, that in the case of patient A. it was the fasciculus BURDACHI, which looked pale in its lateral part in the lumbo-sacral medulla.

Resuming I conclude that the above described facts must probably be attributed to a retardation in the development. As by MARCHI's method only recent degeneration processes can be traced, I must not lay much stress upon the fact, that there were no signs of degeneration in the preparations. Still, supposing we were inclined to the idea of degeneration, this process ought to have come to an end longer than three weeks before death occurred, which seems highly improbable, as the child, when it died at the age of 8 weeks, was suffering from lues florida.

A detailed neurological examination was not possible on account of the patient's age and the serious condition of the child at the time of admission to the hospital. The impaired mobility and the stiffness may be explained by the microscopical findings, whereas the peculiar attitude of the arms may follow from the fact, that certain groups of ganglia have been more attacked than others.

¹ Zeitschrift f. d. ges. Neurologie u. Psych. Bd. 67, 1921.

In connection with the above remarks I will mention patient B., who at the age of 4½ weeks, was admitted to the *Emma Hospital* suffering from congenital syphilis. This child had an atrophy of the right buttock area and the right upper leg. On X rays examination the femur was found to be also slightly atrophic in the same way as one sees in cases of poliomyelitis acuta anterior. This probably points to a pathological process in the right anterior horn.

Contrary to patient A. infant C. did not, after birth, show any impediment in motion. It was born fullgrown and admitted to the hospital at the age of 3 weeks. According to the rather doubtful previous history (the mother being aged 17, the father 19), the baby is reported to have been quite well but for the icterus not having quite disappeared until two days ago. Then it began to cough and the next day there was some bloody discharge from the mouth. The infant is breastfed, the faeces are of a greenish colour; it passed urine freely.

Status praesens: icteric, rather wellfed baby. Lips show rhagades. Ulcera on cheeks. All over the body and also on the soles of the feet, there are copper coloured papulae. Round the anus some ulcera. Heart and lungs regular. The liver is very large, reaches below the umbilicus. The spleen also is markedly enlarged. The urine contains much albumen, much bilepigment and microscopically many red cells and a few white ones. Bloodfilms show a relative lymphocytosis, aniso- and poikilocytosis and polychromatophily of the red cells. There are some erythroblasts and very few myelocytes. The child dies in the night following its admission to the hospital. Post-mortem by Dr. J. C. SCHIPPERS, 9 hours after death.

Necropsy report: body of an icteric infant with traces of a maculopapulous exanthema. There is but little subcutaneous fat, the muscles are pale and moist. In the abdomen a small quantity of free liquid, clear, darkly coloured. Very large liver, very full gallbladder, enlarged spleen with perisplenitis. The heart is rather large, there are hemorrhages in the thymus and under the epicardium. In the right lower lobe pneumonia appears; in some parts there are subpleural hemorrhages and emphysema. There is a certain degree of edema and a slight fibrosis. The weight of the liver and gallbladder together = 347 Grams. The liver is smooth, it is bronze coloured with dark red spots. There is fibrosis. The spleen, weighing 40 Grams, looks on section dark red with prominent corpuscles. The capsule is thickened,

the trabeculae have increased. The kidneys present small sub-capsular hemorrhages, the cortex is enlarged, on section the characteristic aspect has almost disappeared, the parenchyma protrudes a little above the capsule. The fetal lobulations are still distinct. Brainsection is not allowed.

The liver and the adrenals are examined microscopically. The liver is cirrhotic, the connective tissue is infiltrated by small cells, there are miliar gummata. The adrenals have a slightly thickened capsule and show infiltrated spots in the cortex. Both organs swarm with spirochetes.

Here also the small circumference of the *spinal cord* is striking. The technic of the microscopic examination is as follows: NISSL, haematoxyline-eosine, WEIGERT-PAL, VAN GIESON.

Results: the bloodvessels have thick walls, though there is no arteriitis. The circumference of the spinal medulla has a curious, festooned aspect, especially in the thoracic part (fig. 7). In this festooned border there is an increase of glia. The pia only in a very few places adheres to the cord. In the cervical part between the pia and the medulla, on the right of the fissura anterior, there is some exsudate without cells. The fissura anterior is ventrally confined by the pia and the arachnoidea by which one or more cavities are formed, the last case occurring when the pia also sends out a branch to the other side.

In the mesial part of the anterior horns, specially on the right side of the cervical cord, there are ganglia lacking, whereas the existing ganglia are strikingly small. In the middle of the thoracic cord (fig. 7 and 8) CLARKE's columns are placed very near to each other, their ganglia being swollen and the nuclei for the greater part peripheral. A comparison of these ganglia with those of the lumbo-sacral medulla of the same patient clearly shows, how much the former are changed. The myelinisation is proved by the WEIGERT-PAL preparations to be normal.

The anomalies appearing in this spinal cord may all be explained as the rest of a fetal meningo-myelitis. The shrin-

king of the neighbouring tissue or the widening of the tissue lying farther off, may have caused CLARKE's columns approaching one another so nearly. The destruction of ganglia may also be attributed to the inflammation, though in this respect the possibility of impeded development or non-formation must not be overlooked.

According to SIBELIUS¹ the fact of CLARKE's columns approaching one another in the broadened commissura posterior and the fact of the grey matter sending out a branch into the posterior tract are signs of degeneration. The last mentioned anomaly did not appear in my preparations and, as was said before, the abnormal site of CLARKE's columns may be explained mechanically.

Concluding I will quote some reports from literature. JARISCH² examined the spinal cord in 4 cases of congenital syphilis. The material was hardened in 1—10 % chromic acid and afterwards in alcohol, the preparations being stained by means of carmine and clarified by ol. caryophyllorum. Though this primitive method does not permit extensive conclusions as to the aspect of the ganglia, still there is no reason to doubt the statement of JARISCH, who found in his first case a striking decrease of the anterior lateral groups and of the columns of CLARKE. The remaining cases, in which he could only find symptoms of atrophy and degeneration may be left undiscussed.

After examining the spinal cord of three infants suffering from hereditary lues GANGITANO³ found a diffuse meningo-myelitis combined with end-arteriitis syphilitica, degeneration of the posterior roots and anomalies in the ganglia of the anterior horns. In two of his cases there was moreover an ascending degeneration of the posterior tracts.

For a very extensive investigation we are indebted to

¹ SIBELIUS. D. Zeitschrift f. Nervenheilkunde Bd. 20. 1901.

² JARISCH l. c.

³ GANGITANO. Archivio it di el med 1894 quoted from GILLES DE LA TOURETTE Iconographie de la Salpêtrière 9. 1896.

GASNE¹ who in his dissertation described 30 spinal cords of fetus, 26 of which originated from luetic parents. His definition of fetus is different from the ordinary, as most of his material was obtained from infants born at term, some of which had lived, whereas others had been macerated. Of the rest, one was a fetus aged 3 months, 6 varied from 5 to 6½ months and 5 had reached the term of 8 months. In 4 cases he found serious inflammations, in 7 others milder forms of a process termed by him »meningo-myelite embryonnaire».

There are but two of his cases however, where the medulla itself is affected and then only in connection with the inflammation of the pia. Localisation of the myelitis in the upper cervical cord is of frequent occurrence. In a full-grown fetus he found the festooned border, which I saw in the case of patient C., but in GASNE's preparations the festoon resulted from the infiltrated pia being irregularly thickened and grown together with the cord, whereas in my case the medullar border itself was so transformed.

GASNE does not give any statements concerning retardation in myelinisation or anomalies of the ganglia. He generally found the infants who had lived some days to present the least marked pathological processes.

Next we must mention CATOLA's² investigations of the spinal cord in the fetus or infants born from mothers suffering from tuberculosis, syphilis, uraemia and pernicious anaemia. His observations connected with syphilis are: 1o. partus praematurus at the end of the 8th month of pregnancy, nothing abnormal except for black granula being seen in the posterior tracts by means of MARCHI's method. 2o. partus praematurus, weight of the child 2420 Grams, length 48 cm; in the cervical cord, especially in the area of the crossed pyramidal tracts, black granula are found by MARCHI's method; only a few cells of the anterior horns are distinctly provided with ti-

¹ GEORGES GASNE. Localisations spinales de la syphilis héréditaire. Thèse de Paris 1897.

² CATOLA. Revue de médecine 30e. Année 1910.

groid. 3o. partus praematurus, fetus 7 1/2 months; in the upper cervical cord GOLL's bundles are very backward in myelinisation and the frontal roots present a radicular degeneration. Probably this last symptom is of no great significance, as ZAPPERT¹ found it likewise in a great number of children under 3 years of age, who died of different diseases.

¹ ZAPPERT l. c.

UNIVERSITY OF MICHIGAN LIBRARY



Fig. 3.

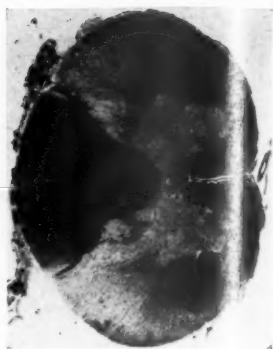


Fig. 2.



Fig. 1.



THE UNIVERSITY OF CHICAGO

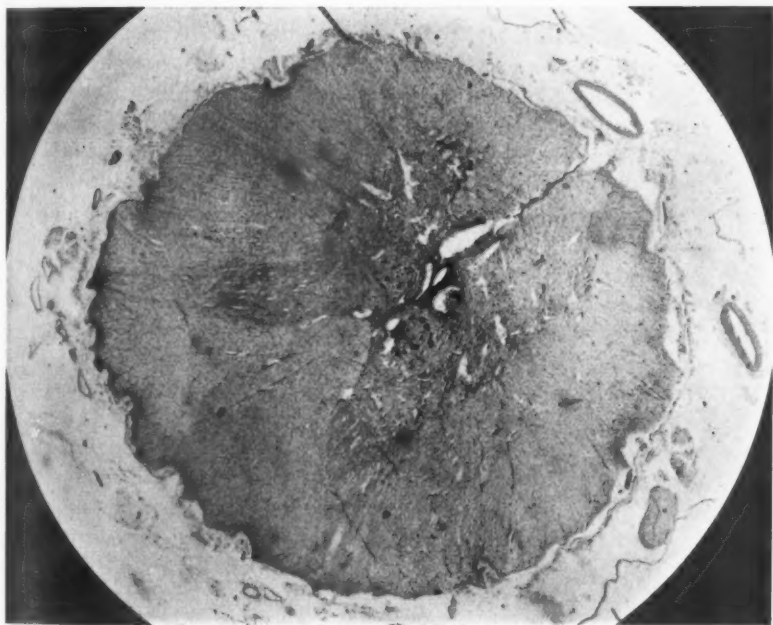


Fig.

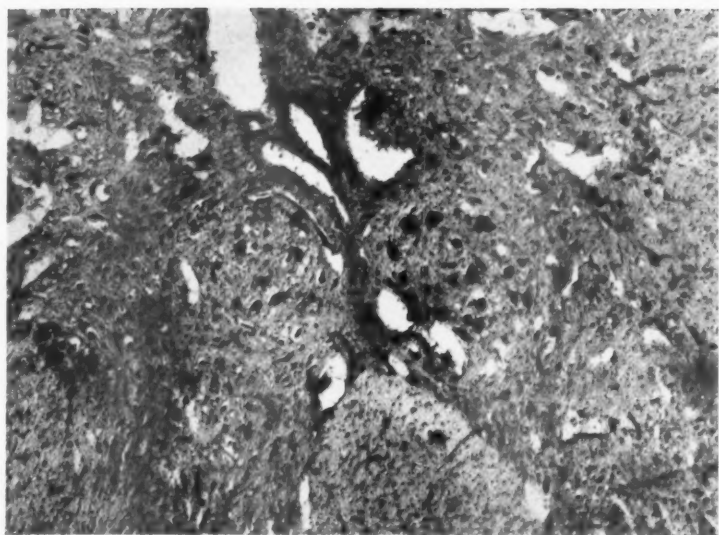


Fig. 8.



An inquiry into the death-rate due to tuberculosis during the first five years of life

**Compared with the frequency of tuberculosis in cattle in the different
counties of Sweden.**

By

ADOLF LICHTENSTEIN, M. D.

The significance of lacteal infection as the origin of infantile tuberculosis is a question on which opinion still differs very widely. Many authorities hold that infection due to milk from tubercular cattle is very common and hence one of the prime causes of tuberculosis during infancy; others again are of the opinion that lacteal infection is of less moment as compared with the infection transmitted by persons suffering from manifest pulmonary tuberculosis. It is evident that the point of view taken in this question must be of far reaching consequences as regards the measures to be adopted in combating infantile tuberculosis. Those leaning towards the former opinion naturally attach considerable importance to a thorough inspection of milk and the combating of bovine tuberculosis, whereas those favouring the latter, look upon these measures almost as superfluous compared with the prophylactic measures aimed at the seat of infection in human beings.

Different ways have been pursued to furnish proof for or against a connexion existing between infantile and bovine tuberculosis. Special bacteriological investigations have been

carried out to find an answer to the question. In spite of these exhaustive investigations the objection may be raised that the number of cases inquired into, remains, nevertheless, statistically seen, quite insignificant.

Another method which is more likely to throw some light on the question is the statistical mode of procedure, i e. by comparing the frequency of infantile resp. bovine tuberculosis in the different parts of the country. If there are good reasons for assuming that infection due to tubercular cattle actually does play a somewhat prominent part in causing tuberculosis in children, then there must be a certain connexion as to its occurrence in cattle resp. among children in different districts, so that in a district where bovine tuberculosis is widely spread, children also ought to be largely affected, and in districts where tubercular cattle is only met with in small numbers, the figures for infantile tuberculosis also ought to be low. It is from this point of view that I have investigated the frequency tuberculosis of infantile as compared with the frequency of tuberculosis in cattle in the different counties of Sweden.

If an analogy with a positive or negative tendency, possessing any demonstrative force is to be arrived at, it is necessary, on the one hand, that no moving to speak of take place between the different counties during the early years of childhood, and on the other hand, that the distribution of milk, on a large scale, take place within each district separately. The first of these prerequisites exists and the same may be said of the second, with the exception of Stockholm and Gothenburg, which towns obtain their milk-supply from extensive areas.

The statistical material on which this investigation is based has been collocated by the Assistant Under-Secretary of the Statistical Central office, Dr. E. AROSENIUS, Ph. D.

The figures within reach for an investigation as to infantile tuberculosis are to be found in the Statistics for Mortality. There are no statistics of morbidity that might be of any use for our purpose. For this reason the milder cases

of tuberculosis have not been taken into account here but only the more serious ones, terminating fatally.

The primary figures upon which we base our statistics of mortality are those known as »registers of deaths» and kept by the clergy, in which they enter the causes of death. As these figures are only based to a certain extent on medical evidence, they very often tend to impair the statistical value. Among other obstacles in this direction we may call attention to the following: that those whose business it is to ascertain the causes of death, do, for some reason or other, not always state the real cause of death, further, that a certain state of ignorance prevailing among the population often results in misleading statements and the like. From 1911 on, extracts made by the parochial clergy from the death- and burial-registers were sent to the medical practitioners employed by the Government, for control and verification as to the causes of death, before being handed on to the Statistical Central Office for elaboration. Although this is a distinct improvement, yet it cannot be said that it is a guarantee for the correctness of the primary figures. These figures have, therefore, to be taken with caution, because even there, where the cause of death due to infantile tuberculosis has been ascertained by a medical man, we must not lose sight of the great diagnostic difficulties which present themselves in connexion with tuberculosis in early childhood. Another factor which renders the problem more difficult is, that only since 1911 we possess any statistics of mortality for the different counties, and of these only those until the year 1914 are available. This being so, the absolute figures at our disposal are not high.

A critical examination of the figures in question and the circumstances accompanying them, to the latter of which I am coming back later on, will make it pretty clear that these statistics can be made use of for our investigation and this, in spite of the fact, that the absolute figures of mortality cannot be entirely relied upon.

In what follows the frequency of infantile tuberculosis is illustrated by a collation of the death-rate, partly during the

first year of life, and partly during the first five years of life combined. Table 1 gives figures as to the number of deaths (absolute figures) due to tuberculosis from 1911—1914 among children under 1 year and distributed among the different counties.

Table 1. Death-rate due to tuberculosis among children under 1 year, according to counties, absolute figures.

	1911	1912	1913	1914	Total for 1911—1914
Town and county of Stockholm	43	61	49	57	210
County of Uppsala	4	5	9	6	24
» » Södermanland	7	7	8	7	29
» » Östergötland	12	8	7	9	36
» » Jönköping	8	7	6	3	24
» » Kronoberg	4	5	5	7	21
» » Kalmar	9	4	1	6	20
» » Gotland	2	1	1	2	6
» » Blekinge	9	7	4	6	26
» » Kristianstad	11	3	7	3	24
» » Malmöhus	29	28	31	31	119
» » Halland	6	3	4	4	17
» » Gothenburg a. Bohus	35	39	28	23	125
» » Älvsborg	11	8	5	7	31
» » Skaraborg	4	6	3	2	15
» » Värmland	7	5	8	9	29
» » Örebro	12	5	7	8	32
» » Västmanland	8	8	6	2	24
» » Kopparberg	7	13	11	7	38
» » Gävleborg	15	11	12	8	46
» » Västernorrland	9	8	11	16	44
» » Jämtland	3	4	5	7	19
» » Västerbotten	7	6	4	4	21
» » Norrbotten	22	8	10	16	56
The whole of Sweden	284	260	242	250	1036

The following table gives the computed death-rate due to tuberculosis during the first year of life per 10.000 children born alive, on the basis of the absolute figures as given in table 1.

Table 2. Death-rate due to tuberculosis among children under 1 year, according to counties per 10.000 born alive.¹

	1911	1912	1913	1914	Average for 1911—1914
Town and county of Stockholm	32	46	38	45	40
County of Uppsala	14	16	31	20	20
" " Södermanland	17	17	20	18	18
" " Östergötland	18	12	11	14	14
" " Jönköping	16	14	12	6	12
" " Kronoberg	11	14	15	21	15
" " Kalmar	18	9	2	12	10
" " Gotland	17	9	9	18	13
" " Blekinge	24	19	11	17	18
" " Kristianstad	20	5	13	5	11
" " Malmöhus	26	25	28	29	27
" " Halland	18	9	12	12	13
" " Gothenburg a. Bohus	37	41	30	24	33
" " Älvsborg	18	13	8	11	12
" " Skaraborg	8	12	6	4	8
" " Värmland	12	9	15	17	13
" " Örebro	25	10	16	18	17
" " Västmanland	21	22	17	5	16
" " Kopparberg	12	24	20	13	17
" " Gävleborg	23	17	19	13	18
" " Västernorrland	13	12	16	23	16
" " Jämtland	10	13	16	22	15
" " Västerbotten	15	13	8	8	11
" " Norrbotten	41	14	18	29	26
The whole of Sweden	21	20	19	19	20

¹ All figures computed and given in this table and the following have been rounded off in accordance with their nearest whole units.

It is evident from these tables that the mortality due to tuberculosis during the first year of life, as far as these statistics go, differ greatly in the various parts of the country. We find a high average for the town and county of Stockholm, the county of Malmöhus, the town and county of Gothenburg and Bohus and the county of Norrbotten.

Table 3. Death-rate due to tuberculosis between the ages 0—5 years, according to counties, absolute figures.

	1911	1912	1913	1914	Total for 1911—1914
Town and county of Stockholm	162	198	167	192	719
County of Uppsala	23	15	22	21	81
" " Södermanland	27	31	21	27	106
" " Östergötland	48	40	41	41	170
" " Jönköping	39	26	19	15	99
" " Kronoberg	13	13	21	14	61
" " Kalmar	24	18	14	24	80
" " Gotland	6	4	5	6	21
" " Blekinge	23	23	15	23	84
" " Kristianstad	42	34	30	23	129
" " Malmöhus	109	106	99	87	401
" " Halland	24	16	14	13	67
" " Gothenburg a. Bohus	113	118	87	100	418
" " Älvsborg	37	22	24	21	104
" " Skaraborg	27	22	14	17	80
" " Värmland	23	27	20	15	85
" " Örebro	29	9	22	35	95
" " Västmanland	32	46	34	20	132
" " Kopparberg	33	39	37	31	140
" " Gävleborg	55	47	52	43	197
" " Västernorrland	30	36	40	54	160
" " Jämtland	16	13	13	25	67
" " Västerbotten	19	22	17	20	78
" " Norrbotten	56	49	55	49	209
The whole of Sweden	1,010	974	883	916	3,783

In the following two tables (3 and 4) figures have been collocated for the entire age-group 0—5 years.

The figures of mortality between the ages of 0—5 years correspond very closely with those of table 2 for the first year of life, as maxima and minima go hand in hand. If we examine the death-rate of the different years in the different counties separately, we shall notice a striking analogy between these figures, a fact which greatly increases their statistical value. Owing to this striking analogy it is, perhaps, not too much to say that the element of chance has been reduced considerably and that, though the absolute figures are rather low, these statistics can, in my opinion, be made use of for the subject here under discussion.

Table 4. Death-rate due to tuberculosis between the 0—5 years, according to counties, per 10.000 of the average population between the same ages.¹

	1911	1912	1913	1914	Average for 1911—1914
Town and county of Stockholm	28	34	28	33	31
County of Uppsala	17	11	16	16	15
" " Södermanland	14	16	11	14	14
" " Östergötland	15	13	13	13	13
" " Jönköping	16	11	8	7	11
" " Kronoberg	8	8	13	9	9
" " Kalmar	10	7	6	10	8
" " Gotland	11	7	9	11	10
" " Blekinge	13	13	9	14	12
" " Kristianstad	17	14	12	9	13
" " Malmöhus	21	21	19	17	20
" " Halland	15	10	9	8	10
" " Gothenburg a. Bohus	26	27	20	23	24

¹ Popular age-distribution being only known for the years during which a census was taken, it was necessary to calculate the age-distribution between the years 1911—1914 on a basis of the different ages of the 1910 census.

	1911	1912	1913	1914	Average for 1911—1914
County of Älvsborg	12	7	8	7	9
» » Skaraborg	11	9	6	7	9
» » Värmland	8	10	7	6	8
» » Örebro	13	4	10	16	11
» » Västmanland	18	27	20	12	19
» » Kopparberg	12	14	14	12	13
» » Gävleborg	18	16	17	15	16
» » Västernorrland	10	12	13	18	13
» » Jämtland	11	9	9	18	12
» » Västerbotten	9	10	8	9	9
» » Norrbotten	23	20	22	20	21
The whole of Sweden	16	16	14	15	15

Between the ages of 0—5 years we find the highest death-rate in the town and county of Stockholm, the county of Malmöhus, the county of Gothenburg and Bohus, and the county of Norrbotten.

The high death-rate for the first three of these counties depends mainly on the high mortality due to tuberculosis in the towns of Stockholm, Gothenburg and Malmö. The following table will make this clear. (Table 5.)

The high death-rate due to infantile tuberculosis in the larger towns as compared with that in most other rural districts, shows that mortality in the former may, perhaps, be greater than in the latter. But there is a possibility that the high death-rate partly may depend on the facility of getting into contact with medical men who are in a position to diagnose cases of this nature better than is the case in rural districts. But, at any rate it is difficult to appraise this factor off hand. It is, however, evident that, in these towns, not the entire superdeath-rate due to tuberculosis can be explained in this way. As a matter of fact we have therefore to reckon with a higher mortality due to tuberculosis in the towns than in the country.

These statements do not apply to the country of Norrbotten where, indeed, we have to reckon with a genuinely high mortality due to tuberculosis during childhood.

Table 5. Death-rate due to tuberculosis, average per year for the years 1912—1914.¹

	0—1 year		0—5 years	
	absolute figures	per 10,000 born alive	absolute figures	per 10,000 of the average population ²
Town and county of Stockholm	56	43	186	32
" of Stockholm	45	60	145	46
County of Gothenburg a. Bohus	30	32	102	23
Town of Gothenburg	19	46	64	32
County of Malmö	30	27	97	19
Town of Malmö	11	41	32	28

The following maps give a pretty good survey (figs. 1 and 2) of the varying death-rate due to tuberculosis in the different counties between the ages 0—1 and 0—5 years.

What then, are the real facts relating to tuberculosis in cattle in the different counties of the country?

These facts are based on Statistics from veterinary surgeons dealing with cases of tuberculosis among domestic animals in the different counties and incorporated with the reports of the medical department. These figures ought to give us a fairly correct idea as to the frequency of bovine tuberculosis.

¹ In elaborating the causes of death according to ages, no distinction was made between the larger towns (Gothenburg, Malmö) before the year 1912.

The tabular figures for the town of Stockholm only apply to the years 1912 and 1914.

² The frequentative figures per 10,000 of the average population between the ages 0—5 years have been computed on the assumption that this age-group is likely to amount (in Gothenburg and Malmö) to the same percentile portion of the population in the years 1912—1914 as was the case during the 1910 census. — For the town of Stockholm recourse was also had to certain municipal statistics, which, after having been rounded off, were made use of for our purpose.

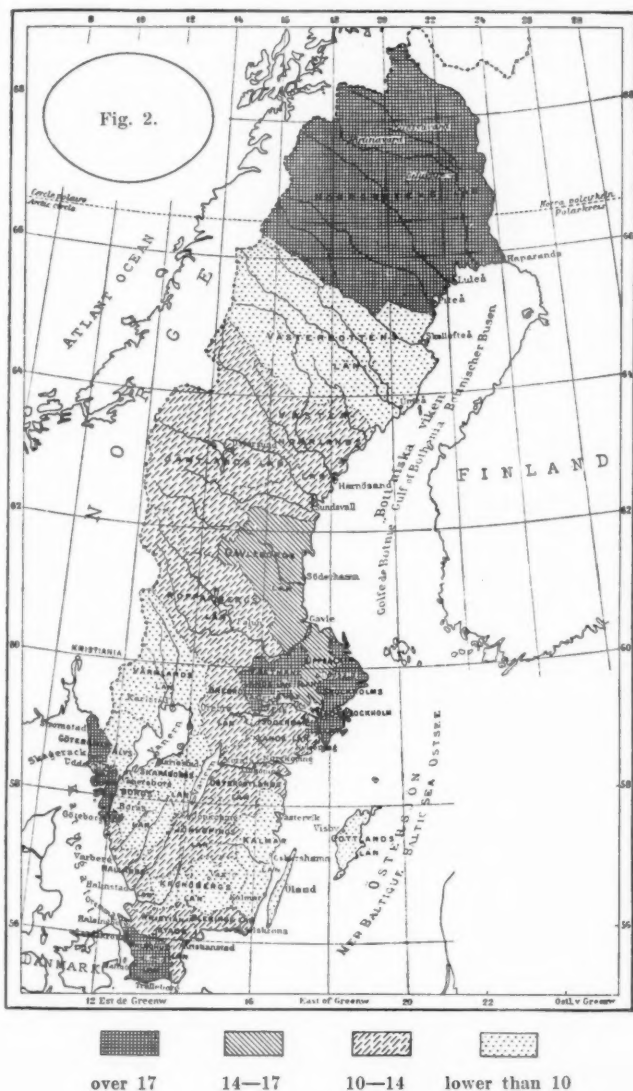
Fig. 1. Death-rate due to tuberculosis (of every description) among children under 1 year, per 10,000 born alive.

(Average figures for the years 1911—1914.)



Fig. 2. Children dead of tuberculosis (of every description) under 5 years of age (0—5 years) per 10.000 of the average population of the same age.

(Average figures for the years 1911—1914.)



In the following tables (6 and 7) these statistics have been collocated in absolute figures and calculated per 10,000 head of cattle for the years 1911—1914.

Table 6. Cases of tuberculosis among domestic animals, according to counties, absolute figures.

	1911	1912	1913	1914	Total for 1911—1914
Town and county of Stockholm	122	134	148	13 ¹	417
County of Uppsala	73	125	142	82	422
" " Södermanland	230	215	238	192	875
" " Östergötland	252	209	212	202	875
" " Jönköping	54	39	44	32	169
" " Kronoberg	22	12	11	7	52
" " Kalmar	43	54	61	59	217
" " Gotland	4	1	2	2	9
" " Blekinge	10	3	12	5	30
" " Kristianstad	328	472	469	303	1,572
" " Malmöhus	515	466	392	764	2,137
" " Halland	52	29	59	31	171
" " Gothenburg a. Bohus	48	52	33	49	182
" " Älvsborg	94	87	88	157	426
" " Skaraborg	230	209	172	179	790
" " Värmland	117	44	101	69	331
" " Örebro	172	145	163	179	659
" " Västmanland	73	106	111	95	385
" " Kopparberg	28	53	42	88	211
" " Gävleborg	28	68	59	80	235
" " Västernorrland	54	58	11	13	136
" " Jämtland	2	6	3	9	20
" " Västerbotten	14	3	6	5	28
" " Norrbotten	—	—	3	2	5
The whole of Sweden	2,565	2,590	2,582	2,617	10,354

¹ Obviously incomplete figure, cannot be compared with the figures of the preceding years.

It is evident from these tables that the frequency of tuberculosis among domestic animals varies greatly according to the different parts of the country. While in certain counties, as for example in Kristianstad, Södermanland and Örebro, bovine tuberculosis is very prevalent, it is very much less so in other counties, as for example in Kronoberg, Gotland, Blekinge, Jämtland, Västerbotten and Norrbotten.

During the years, comprising my investigation, only a few cases of tubercular cattle were observed in the latter counties. As a case in point we may quote the county of Norrbotten, where only 5 animals were found to be tubercular. Here, just as in the case of the death-rate due to infantile tuberculosis, we find a close connexion between the figures of the different years for each county, from which we may conclude that the different frequency of tuberculosis according to statistics, really does exist among domestic animals, as a fairly constant condition for the county in question.

Table 7. *Cases of tuberculosis among domestic animals, according to counties, per 10.000 head of cattle.*

	1911	1912	1913	1914	Average for 1911—1914
Town and county of Stockholm	12	13	14	—	13 ¹
County of Uppsala	9	15	17	9	12
" " Södermanland	20	18	20	16	19
" " Östergötland	14	11	11	11	12
" " Jönköping	4	3	3	2	3
" " Kronoberg	2	1	1	1	1
" " Kalmar	3	3	3	3	3
" " Gotland	1	0,3	0,5	0,5	0,5
" " Blekinge	2	1	2	1	2
" " Kristianstad	22	32	31	20	26

¹ For the town and county of Stockholm the average figures have only been computed for the years 1911—1913 (cp. foot-note to table 6).

	1911	1912	1913	1914	Average for 1911—1914
County of Malmöhus	22	20	17	33	23
» » Halland	5	3	5	3	4
» » Gothenburg a. Bohus	6	7	4	6	6
» » Älvsborg	6	5	5	9	7
» » Skaraborg	11	10	8	9	10 ¹
» » Värmland	13	5	10	7	9
» » Örebro	18	15	16	18	17
» » Västmanland	8	11	12	10	10
» » Kopparberg	3	6	5	10	6
» » Gävleborg	3	8	7	9	7
» » Västernorrland	7	7	1	2	4
» » Jämtland	0,3	1	0,5	1	1
» » Västerbotten	2	0,4	1	1	1
» » Norrbotten	—	—	1	0,4	0,3
The whole of Sweden	10	10	9	10	10

Even these figures do not give quite clear idea as to the absolute number of cases of tubercular cattle. But the relative figures, on the other hand, may anyhow be made use of for comparative purposes, if only to consider the great differences.

The low figures relating to the frequency of bovine tuberculosis in certain counties, may, as in the cases of the low mortality due to infantile tuberculosis, depend either on its actual slight occurrence, or on the fact that such cases very often escape detection in certain counties. It is very probable that the small number of cases reported from some northern counties, and of especial interest here, may be due to the lat-

¹ The figures for tuberculosis among domestic animals are perhaps somewhat high for the county of Skaraborg, which is to be explained by the fact that the cases treated at the veterinary institute at Skara, have been incorporated here in absence of other figures. There is, therefore a likelihood that not all cases appertain to this county. If so, they would be without any importance whatsoever.

ter cause. Although there is some truth in this, it appears from the investigations of STENSTRÖM that the particular breed of cattle, the so-called Norrlandstrain, seems, indeed, less susceptible to tuberculosis. In two villages of the county Norrbotten, STENSTRÖM examined 263 animals distributed among 42 live-stocks, without coming across a single case reacting to tuberculosis. The low frequency of bovine tuberculosis as shown by statistics is, therefore, in all probability in these counties not apparent but real.

Figure 3 graphically represents the frequency of tuberculosis among domestic animals in the different counties of the country.

A comparison between the death-rate due to tuberculosis at the ages 0—1 year and 0—5 years, and the frequency of tuberculosis in cattle in the different counties shows that there is no connexion in such a way that a high infantile mortality due to tuberculosis would correspond to a high frequency of tuberculosis in cattle or vice versa. From such a comparison we must, of course, exclude those counties in which there are towns that draw their milk-supply from various counties. To these towns we have to reckon in the first place Stockholm and Gothenburg, where conditions are such that it is almost impossible to arrive at any definite conclusions. A comparison not taking these towns into account would show the following: that a high death-rate due to infantile tuberculosis is met with both in counties with a high frequency of bovine tuberculosis, as for example, the county of Malmöhus and in counties with a low, similar frequency as for example the county of Norrbotten. On the other hand, we also find a low death-rate due to infantile tuberculosis both in counties with high figures for tuberculosis in cattle, as for example in the county of Kristianstad, and in counties with low figures for tuberculosis in cattle as for example in the county of Västerbotten.

The figures for the counties of Kristianstad and Norrbotten are of especial interest, as both these counties stand in contrast to each other. The frequency of tuberculosis in cattle

Fig. 3. Number of cases due to tuberculosis per 10,000 head of cattle.

(Average figures for the years 1911—1914.)



ranks highest in the county of Kristianstad, 26 per 10,000, but on the other hand, the death-rate due to infantile tuberculosis is so low there, especially in the first year of life, that it is only exceeded by a few other counties, whereas in the county of Norrbotten we find the death-rate due to tuberculosis during the early years of childhood so high that it is only surpassed by the town and county of Stockholm, and the county of Gothenburg and Bohus, whilst the frequency of bovine tuberculosis is so low, that to all intents and purposes we may look upon the county as being entirely free from tubercular cattle.

If we divide the 24 counties into two equally large groups, one containing 12 counties with a low, and the other 12 counties with a high frequency of tuberculosis in cattle, then the average figure for the former would be 2,7, for the latter 13,8 per 10,000. In the former group we find a death-rate between the ages 0—1 year of 16,6, between the ages 0—5 years of 12,7 per 10,000. In the other group the corresponding figures are 17,8, resp. 14,8 per 10,000. The difference is, therefore a very small one, and this in spite of the fact that in the latter group the frequency of bovine tuberculosis is 5 times as great as in the former.

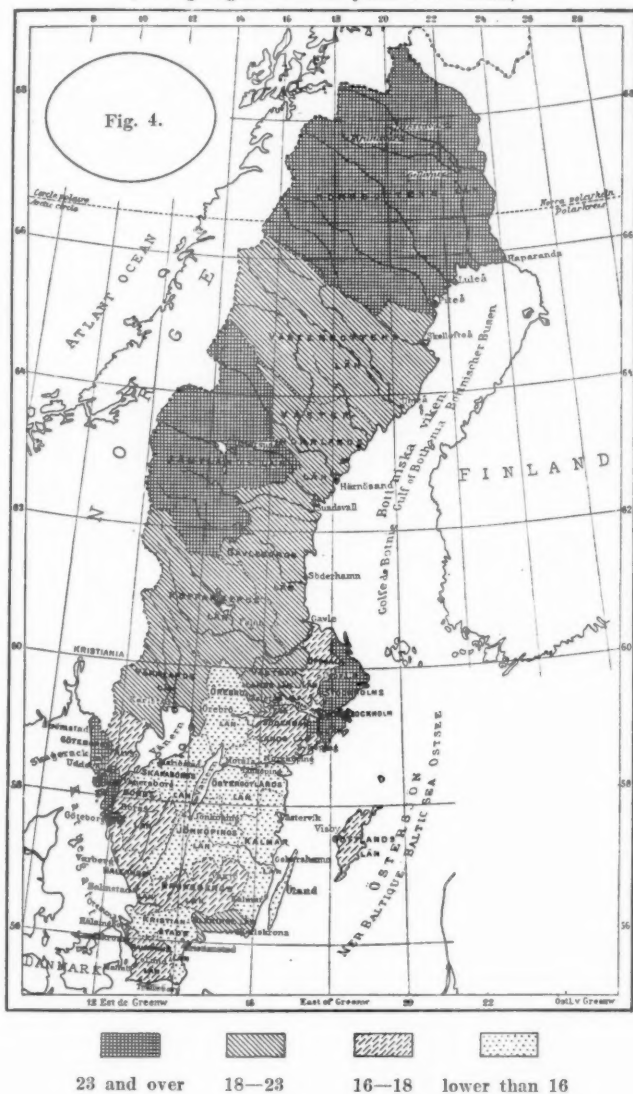
To conclude: the comparison shows that no connexion can be traced between the death-rate due to infantile tuberculosis, during the early years of childhood and the frequency of tuberculosis in cattle to any Swedish statistics existing at the present time and dealing with this subject. — The question may therefore be asked: Is there a similar connexion between the death-rate due to tuberculosis among children during the first years of life and the general death-rate due to tuberculosis in the different counties? In table 8 the death-rate due to tuberculosis has been classified for all ages combined and computed per 10,000 of the average population; fig. 4 graphically illustrates the varying death-rate in the different counties.

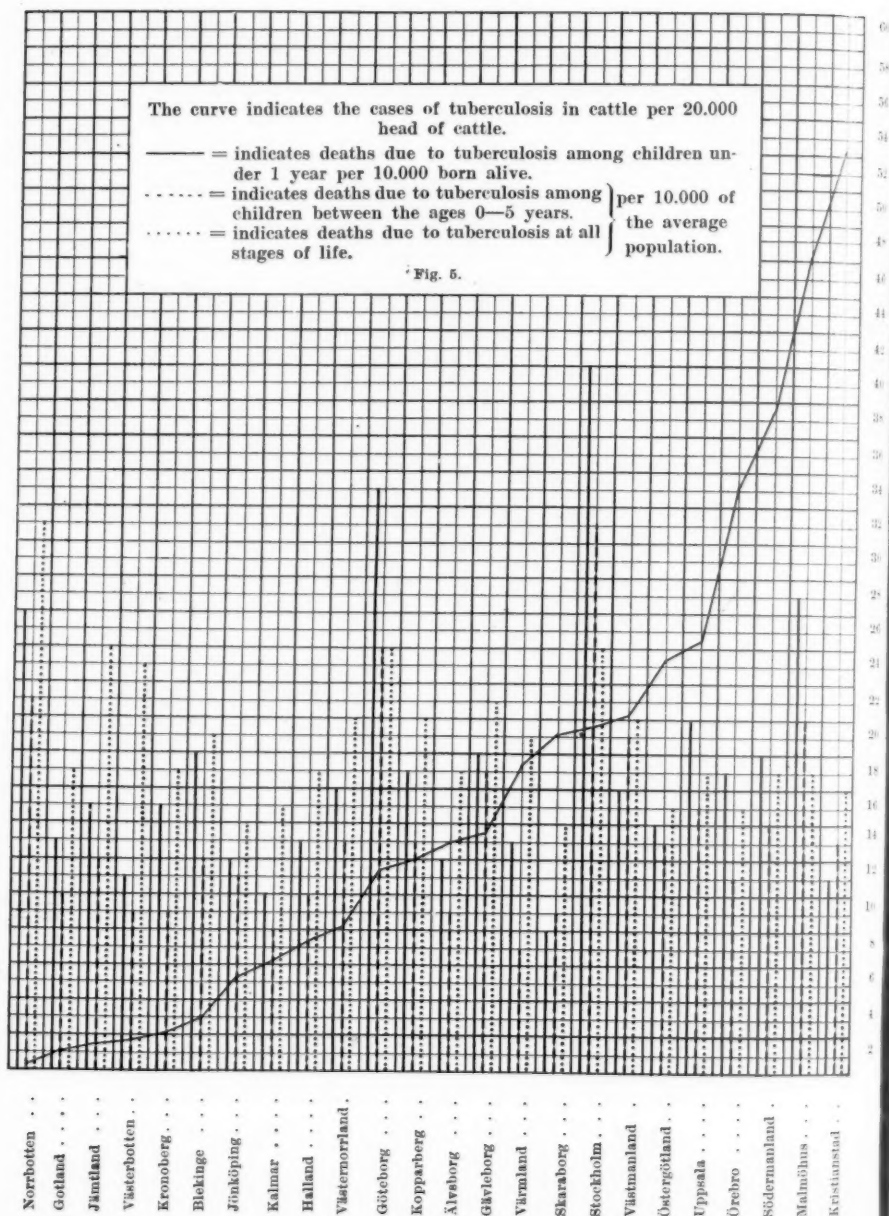
Table 8. Deaths due to tuberculosis per 10.000 of the average population, according to counties, all ages combined.

	1911	1912	1913	1914	Average figures for 1911-1914
Town and county of Stockholm	23	25	24	25	24
County of Uppsala	18	17	17	18	17
" " Södermanland	17	19	15	16	17
" " Östergötland	16	16	14	14	15
" " Jönköping	15	14	13	15	14
" " Kronoberg	18	15	18	16	17
" " Kalmar	16	15	15	16	15
" " Gotland	19	14	17	20	17
" " Blekinge	20	18	17	19	19
" " Kristianstad	18	15	15	15	16
" " Malmöhus	17	18	17	16	17
" " Halland	16	18	16	19	17
" " Gothenburg a. Bohus	24	26	23	24	24
" " Älvsborg	18	18	16	15	17
" " Skaraborg	14	14	14	14	14
" " Värmland	19	21	18	19	19
" " Örebro	14	15	15	18	15
" " Västmanland	20	20	21	18	20
" " Kopparberg	19	22	19	20	20
" " Gävleborg	21	21	21	21	21
" " Västernorrland	19	20	19	23	20
" " Jämtland	21	25	23	25	24
" " Västerbotten	22	22	21	26	23
" " Norrbotten	32	30	31	32	31
The whole of Sweden	19	20	19	19	19

Even a cursory comparison will show that, in the different counties, we can trace a fair connexion between the general death-rate due to tuberculosis and that due to infantile tuberculosis. We also find maxima in the town

Fig. 4. Dead of tuberculosis (of every description) per 10,000 of the average population of all ages.
(Average figures for the years 1911—1914.)





and county of Stockholm and in the county of Norrbotten, whereas for example the counties Kristianstad, Kalmar and Skaraborg show low figures just as in the case of infantile mortality. That there are counties where the connexion is less marked, as for example in the county of Malmöhus, goes without saying and must be ascribed to the uncertainty of statistics mentioned above and duly commented upon.

On the whole it would, therefore, appear to me that the analogy in these circumstances is as sound as can be. This is further proved by dividing the counties into two equally large groups according to a death-rate for all ages combined, one containing a high, and the other a low death-rate. By doing so, we obtain an average figure of 15,9 per 10,000 in the former group, or in the 12 counties with a lower mortality, and 21,8 in the latter. The mortality at the age 0—1 year amounts then to 14,2 for the former group, and between the ages 0—5 years to 11,3, whereas the corresponding figures for the latter group amount to 20,3, resp. 16,1. The percentile difference between the average death-rate for both groups is practically the same for the age-group 0—1 year and 0—5 years as for all ages combined.

Fig. 5 graphically illustrates the death-rate due to tuberculosis in the different counties compared with the frequency of tuberculosis in cattle. Broadly speaking then, the diagram shows that the death-rate due to tuberculosis displays the corresponding variations in the different counties, so that maxima and minima tally, and further, that these variations are entirely independent of the course taken by the curve, which indicate the frequency of bovine tuberculosis in the different counties. The different lines indicating the death-rate due to tuberculosis in the different counties, are very evenly distributed along the steeply rising curve indicating the frequency of bovine tuberculosis.

An investigation with such tangible results as the present one ought to admit of very definite conclusions, provided the figures be reliable and the material adequate. Considering the somewhat defective material at my disposal in carrying

out this investigation, I have come to the following conclusion. *Thus far, Swedish statistics afford no proof whatsoever for the assumption that there is any noteworthy connexion between infantile tuberculosis and tuberculosis in cattle, but, on the contrary point in the direction that there is a similar connexion between infantile tuberculosis and tuberculosis among the population as a whole.*

Authorities:

Official Statistics of Sweden.

STENSTRÖM. Investigations concerning tuberculosis in the villages of Antnäs and Ersnäs, county of Norrbotten. Report from the Royal Board of Agriculture, No. 141. 1909.

Über das Vorkommen und die Bedeutung von luetischer Myokarditis bei kongenitaler Syphilis.¹

Von

NICOLAI JOHANNSEN.

Wie man meint, ist die Syphilis selten im Herzen lokalisiert. Dies gilt sowohl für die acquirierte als auch für die kongenitale Lues. Ebenso prädisponiert, wie bei der letztgenannten Form der Krankheit Haut, Schleimhäute, Leber und Milz ergriffen werden, ebenso selten ist das Herz Sitz von der Krankheit zugehörigen Prozessen, wenn man nach den relativ spärlichen Angaben in der Litteratur und in verschiedenen Handbüchern² urteilen soll.

Eine Übersicht über die mir zugängliche Litteratur hinsichtlich des Vorkommens von Herzsypilis ergibt folgendes:

Bis zum Jahre 1845 wurde vollständig geleugnet, dass sich luetische Veränderungen im Herzen lokalisieren können. Zu dieser Zeit bewies RICORD wissenschaftlich ihr Vorkommen, gefolgt von LEBERT und VIRCHOW. Nun wurde der eine Fall nach dem andern publiziert und als MRACEK³ i J. 1893 seine recht

¹ Nach einem Vortrag, gehalten bei der Zusammenkunft der Göttinger Ärztgesellschaft am 14./II. 1924.

² GERHARDT-SEIFFERT, Kinderkrankheiten, Tübingen 1899. — HENOCH, Vorlesungen über Kinderkrankheiten, Berlin 1893. — HUTINEL et PIERRE LEBEBOULET in HUTINEL, les maladies des Enfants, Tome II. Paris 1909. — FINKELSTEIN, Lehrbuch der Säuglingskrankheiten. Berlin 1921. — PFAUNDLER und SCHLOSSMANN's Handbuch. Letzte Aufl. 1923. — BRÜNING und SCHWALBE. Handbuch der Pathologie des Kindesalters (JORES). II. Bd. II. Hälfte. München und Wiesbaden 1921. — Syphilis of Children in every-day practice, Carpenter, London 1901.

³ Die Syphilis des Herzens bei erworbener und erblicher Lues. Archiv für Dermat. und Syphilis 1893. Bd. 25.

bekannte Zusammenstellung der damaligen Litteratur auf diesem Gebiete machte, konnte er 63 durch Sektion bestätigte Fälle von Syphilis des Herzens sammeln, davon 4 bei hereditärluetischen Kindern. Hierzu fügt er 4 eigene Fälle von hereditärer Syphilis mit Herzaffektion, gefunden unter den Sektionen von 150 an der genannten Krankheit gestorbenen Kindern. LANDOIS¹ teilt Statistiken von STOLPER², PHILIPS³ und STOCKMANN⁴ mit, nach welchen das Herz jenes von den inneren Organen ist, welches am seltensten Sitz luetischer Veränderungen ist, und besonders wird die Seltenheit der luetischen Myokarditis hervorgehoben. Nachdem Verf. Fälle bei erwachsenen wiedergegeben hat, welche von LEWIN, BREHME, MRACEK, THOREL, O. BUSSE, HOCHHEIMER u. a. beschrieben wurden, teilt er selbst einen Fall von Herzlues bei einem 6-jährigen Mädchen mit. Die Pat. erkrankte mit Erbrechen und Lähmung beider linken Extremitäten. Später kamen allmählich Krämpfe in diesen Extremitäten dazu, das Kind wurde bewusstlos und starb an zunehmender Herzschwäche. Bei der Sektion fand sich in der rechten Herzhälfte eine grosse Zahl Erbsengrosser, sich über das Endokard erhebender, grauweisser Knoten, und ausserdem erwies sich das Endokard in grosser Ausdehnung als in eine grauweisse Schwielen umgewandelt. Mikroskopisch fand er ein diffuses, zwischen den Herzmuskelzellen gelegenes, zellreiches Gewebe, das hier und da zu grösseren Herden mit nekrotischen Partien und randständigen LANGERHANS'schen Riesenzellen verdichtet war. Ausserdem sah man zwischen den Muskelfasern ein zellarmes Bindegewebe, welches auf einen mehr chronischen Prozess hindeutete (syphilitische Endokarditis und Myokarditis).

Unter 100 Sektionen von luetischen Kindern (92 tot und 8 lebend geboren) fand HECKER⁵ nur einen Fall mit spezifischen Herzveränderungen: ein Gumma in der Kammerwand ohne scharfe Grenzen, mit der Hauptausbreitung im Myokard, aber von einem verdickten Endokard bedeckt. In der Diskussion nach einem Vortrag von ALFRED FRIEDLÄNDER (1913) über »Myocardial degeneration in congenital syphilis« (siehe unten) bemerkt BORDEN, dass er unter mehreren hundert Fällen von Lues con-

¹ Archiv für Dermatologie und Syphilis. 1908. Seite 221.

² Beiträge zur Syphilis visceralis. Bibliotheca medica. Abtheil. C. 1896. H. 6. cit. nach LANDOIS.

³ Statistik der erworbenen Syphilis. Inaug. Dissertat. Kiel 1896. cit. nach LANDOIS.

⁴ Über Gummiknoten im Herzfleische bei Erwachsenen. Wiesbaden 1904. cit. nach LANDOIS.

⁵ Deutsches Archiv für klin. Mediz. Bd. 61, 1898.

genita nicht einen einzigen Fall mit der von FRIEDLÄNDER beschriebenen Myokarditis gesehen hat.

Aus der »vorbakteriologischen« Zeit habe ich noch einige Fälle gefunden. Ein solcher wurde von B. FISCHER¹ beschrieben. Es handelte sich um ein 5 Jahre altes Mädchen, welches wegen eines Herzfehlers mit Dilatation in Behandlung stand und ganz plötzlich starb. Das Herz zeigte eine sehr starke Dilatation des r. Atriums sowie eine in der ganzen rechten Herzhälfte ausgebreitete schwielige (bis 1 mm dicke) Endokarditis und ausserdem eine hochgradige Myokarditis. Möglicherweise lag sogar ein Aneurysma vor. In diesem Falle fällt uns besonders auf, dass die Krankheit sich *schon zur Zeit des Lebens* in Form eines Herzfehlers äusserte und dass der Exitus als *Mors subita* eintrat. Ferner hat der Amerikaner HEKTOEN² mit einem Falle beigetragen: ein 6 Wochen altes, hereditärluetisches Kind, welches *plötzlich starb* (O) und bei der Sektion eine Myokarditis von teils interstitiellem, teils nodulär-gummösem Typus aufweis. SHUKOWSKY³ publizierte i. J. 1904 einen Fall, wo an einem zwei Tage alten, hereditärluetischen Kinde eine interstitielle Myokarditis konstatiert wurde. Todesurache »Asphyxie«. Der Vollständigkeit wegen sollen hier noch einige Fälle wiedergegeben werden, welche von GUGGENHEIMER⁴ (Ein Fall von Fettdegeneration in der Herzmuskulatur bei einem neugeborenen Kinde, die nach Ansicht des Verf. myokarditischer Natur war), LE COUNT⁵ (Gumma in der Herzmuskulatur bei einem Neugeborenen) und von ADLER⁶ beschrieben wurden. Letzterer berichtet über eine Untersuchung, der er das Herz von mit hereditärer Lues behafteten Kindern unterwarf, welche keine Herzsymptome gezeigt hatten und an Enteritis acuta, resp. an Bronchopneumonie gestorben waren. Makroskopisch wies keines der Herzen irgendwelche Veränderungen auf. Mikroskopisch waren zwei von ihnen ebenfalls ohne Besonderheiten, während das dritte eine begrenzte proliferative Endokarditis und myokarditische Veränderungen in ihrer nächsten Umgebung aufwies. In dem letzten Falle schliesslich (3½ Monate altes Kind) deckte die Untersuchung eine diffuse Fettdegeneration und Myokarditis auf. Wie WARTHIN, welcher

¹ Über hereditäre Syphilis des Herzens. Münchner Med. Wochenschr. Nr. 15, 1904.

² Journal Pathol. and Bact. 1896.

³ Journal russe de malad. cut. Bd. IV. Ref. in Archiv. f. Dermat. und Syphilis Bd. 72, S. 461 (1904).

⁴ Inauguraldissertation, Würzburg 1897.

⁵ Journ. of the Americ. medical Assoc. 1898.

⁶ New York med. Journal 1898 (cit. n. WARTHIN, s. u.).

die Untersuchung ADLER's referiert, bemerkt, scheint aus derselben hervorzugehen, dass dieluetischen Herzveränderungen bei Syphilis congenita möglicherweise nicht so selten sind, wie man annimmt, dass man aber bisher zu wenig nach ihnen geforscht hat.

Von der späteren Zeit, nach der Entdeckung der Spirochaete pallida durch SCHAUDINN i. J. 1905, liegen zahlreiche Beobachtungen überluetische Veränderungen im Herzen bei Syphilis congenita vor, welche von folgenden Verff. mitgeteilt wurden (siehe auch oben S. 2, Fall LANDOIS). BUSCHKE und FISCHER¹: Tod cachectico modo; bei der Sektion interstitielle Myokarditis mit reichlicher interstitieller Bindegewebsentwicklung mit Ödemlücken und zirkumskripten Lymphozytenherden ringsum die feineren Zweige der Gefässe; Spirochaete in der Herzmuskulatur nachgewiesen. WERLICH²: Fall mit Myokarditis, bestehend aus interstitiellen Bindegewebsgranulationen, ausgegangen von den Gefässen. DRESSLER³: 4 Monate alter Knabe, an Pertussispneumonie und Furunkulose gestorben, der eine herdförmige interstitielle Myokarditis in der Wand des linken Ventrikels und eineluetische Osteochondritis aufwies; Spirochaetebefund neg., das Resultat der WASSERMANN'schen Reaktion nicht angegeben. SIMMONDS⁴: ein Fall von Myokarditis mit reichlichem Spirochaetebefund.

Der Amerikaner WARTHIN⁵ hat vor einigen Jahren Untersuchungen mitgeteilt, welche so interessant und umfassend sind, dass sie hier etwas ausführlicher berührt werden sollen. Sie umfassen zwölf pathol. anat. untersuchte Fälle von kongenitaler Syphilis mit Lokalisation im Herzen, 9 Kinder resp. Säuglinge und 3 ältere Individuen, welche bereits das Pubertätsalter erreicht hatten. Von besonders grossem Gewicht ist dabei, dass die drei letztgenannten alle während ihrer Lebenszeit Symptome eines »Herzfehlers« gezeigt hatten: der eine von ihnen, ein Student, hatte sogar das klinische Bild eines »blue boy« dargebo-

¹ Deutsche med. Wochenschr. 1906, Nr. 19. (»Ein Fall von Myocarditis syphilitica bei hereditärer Lues mit Spirochaetenbefund.«)

² Über Myocarditis syphilitica congenita. Mitteil. aus d. Hamburger Staatskrankenanstalten. Bd. 14. H. 7. 1913. Ref. in Zeitschr. f. Kinderheilk. 1914.

³ Ein Fall von knotiger Myocarditis bei kongenitaler Syphilis. Frankfurter Zeitschr. f. Pathologie. Bd. 27. S. 56. 1922.

⁴ Über Myocarditis syphilitica neonatorum. Deutsche med. Wochenschr. 1913. S. 484.

⁵ Congenital Syphilis of the heart. Amer. Journal of the med. science. 1911. Bd. 141.

ten. *Makroskopische Untersuchung:* Meistens Dilatation des Herzens, blasses Herzfleisch mit lichterem Herden. Die Klappen in mehreren Fällen dicker als normal. Bei den älteren Fällen war eine *Endokarditis mit Mitralsinsuffizienz* und kompensatorischer Hypertrophie und Dilatation vorhanden. *Mikroskopische Untersuchung:* Eine reichliche *Bindegewebsentwicklung* zwischen den Muskelfasern, diffus resp. begrenzt, teils mehr fibrös, teils mehr zellig, gewöhnlich den kleinen Arterien und Kapillaren folgend, welche ausserdem mehr oder weniger von Rundzellen umgeben waren. Endarteritis mit Fettdegeneration und Verdickung der Intima war in vielen Fällen vorhanden. In zahlreichen Fällen war im Myokardium eine ausgesprochene *Fettdegeneration* vorhanden und ringsum diese Herde fehlte zum grossen Teile die Zell- und Bindegewebsvermehrung.

I. J. 1912 publizierte WARTHIN, diesmal zusammen mit SNYDER¹, noch zwei an Lues congenita gestorbene Fälle (ein 8 Tage und ein 2 Monate altes Kind), wo das Herz die gleichen Myokardveränderungen aufwies, wie sie W. früher beschrieben hatte; die Untersuchung wurde hier durch den Nachweis von *Spirochaete pallida* in dem myokarditischen Granulationsgewebe erweitert. Nach WARTHIN repräsentiert die von ihm und schon vor ihm von ADLER u. a. (siehe oben) beobachtete Fettdegeneration das erste Stadium der Myokarditis, welches dann über ein zelliges Granulationsgewebe in das mehr fibröse Bindegewebe verwandelt wird, welches das Schlusstadium des Prozesses darstellt.

Während die älteren Verff. darüber einig zu sein scheinen, dass die gewöhnlichste Form der Herzsypilis bei Lues congenita das *Herzgumma* ist, und dass Herzaneurysma (welches bei Erwachsenen mit acquirierter Lues nicht zu ungewöhnlich ist) und diffuse Myokarditis die seltensten Äusserungen der Krankheit sind, ist WARTHIN der Ansicht, dass diese Auffassung unrichtig sei und nur darauf beruht, dass die *diffuse Myokarditis* zu oft übersehen werde; sie sei besonders in Form der oben erwähnten Fettdegeneration, bedeutend häufiger als man im allgemeinen glaubt und jedenfalls häufiger als das Gumma. Einige Verff., (u. a. LANDOIS und WERLICH) heben jedoch — und, wie es scheint, mit Recht — hervor, dass es in vielen Fällen schwer ist abzugrenzen, was ein herdförmiger, zirkumskripter, gummöser Prozess und was eine diffuse, interstitielle Myokarditis ist, da beide Formen bisweilen gleichzeitig vorkommen und fliessend in einander übergehen. Ausser den genannten Formen von Herzlues wurde auch, wie teilweise aus der oben zitierten kasuistischen

¹ Lokalization of *spirochaeta pallida* in the heart-muscle in congenital syphilis. Journal of the American med. Association 1912. 8. 689.

Litteratur hervorgeht, nicht selten eine *schwierig hyperplastische Endokarditis* beobachtet und es dürfte besonders diese sein, welche die Grundlage für die nicht so spärlichen Beobachtungen von intra vitam klinisch diagnostizierbaren Herzfehlern gebildet hat, welche, wie sich ergeben hat, sicher oder mit grösster Wahrscheinlichkeit Äusserungen von Herzsyphilis waren.

Wie aus Obigem hervorgeht, sind die bisher publizierten Fälle von Herzsyphilis bei Kindern recht leicht zu zählen, und es dürfte daher als wohl motiviert angesehen werden können ihre Anzahl um zwei weitere Fälle zu vermehren, welche als ein Ausdruck für die *Lex duplicitatis* im Laufe der letzten Hälfte d. J. 1923 an der Säuglingsabteilung des Kinderkrankenhauses zu Göttingen von mir beobachtet wurden.

Die Krankengeschichten lauten folgendermassen:

1. M. K., ♀, geb. 10./V. 1923, bei der Aufnahme ins Krankenhaus 2 Monate alt (672/1923).

Das letzte Kind von 3 Geschwistern, von denen das älteste, ein Bruder, gesund ist, das zweite, ein Mädchen, an Tuberkulose leidet. Die Mutter hatte i. J. 1922 eine Fehlgeburt, weiss aber nichts von einer leutischen Infektion. Das Kind, um welches es sich hier handelt, war 1 Monat zu früh geboren; Geburtsgewicht 2300 gr. Bekam während des ersten Monats die Brust, dann Flasche: ca. 1 Liter $\frac{1}{2}$ -Milch pr. Tag. Die Pat. entwickelte sich schon von der Geburt an sehr schlecht, war mager, schlapp und schwach. Stühle nach Beginn mit der Flaschenernährung immer körnig, flüssig und schleimig.

Am 19./VII. wurde auf den Armen und Beinen ein fleckiger Ausschlag bemerkt, und um hierfür Hilfe zu bekommen, suchten die Eltern am 20./VII. die Poliklinik des Kinderkrankenhauses auf. Das Kind wies da das Bild einer allgemeinen Atrophie auf. Ein grossfleckiger, braunroter, makulopapulöser Ausschlag, mit grösstenteils erbsen- bis 10-örestückgrossen, an vielen Stellen zirziniformen Effloreszenzen war da über Arme und Beine sowie über das Gesäss ausgebreitet. An den Handtellern und den Fusssohlen ein mehr kleinfleckiger Ausschlag. Die Kubitaldrüsen etwas vergrössert. Die Gesichtsfarbe charakteristisch gelblich-blass. Die Leber vergrössert; sie hat einen harten, scharfen Rand und ist in der Mamillarlinie 3 fingerbreit unterhalb des Rippenrandes palpabel. Die Milz vergrössert; ihr runder, harter Rand ist unmittelbar unterhalb des Rippenbogens zu palpieren.

Da die Diagnose Lues klinisch sicher war, wurde das Kind zwecks Behandlung in das Krankenhaus aufgenommen. Die Be-

handlung wurde sogleich begonnen und die Pat. erhielt während der Woche, in der sie am Krankenhause in Behandlung stand, zwei Injektionen von 0,005 Hg salicyl. und eine Injektion von 0.05 Neosalvarsan. Der Allgemeinzustand war verhältnismässig gut. An Herz und Lungen konnten keine sicheren Veränderungen nachgewiesen werden. Der Harn enthielt keine pathologischen Bestandteile. Eine gewisse Anämie war vorhanden (Hgl. 67 mit AUTENRIETH), was bei einem zu früh geborenen Kinde in diesem Alter als normal angesehen werden kann. Auf $\frac{1}{2}$ -Milch (200×5) nahm das Gewicht des Kindes recht gut zu; es wog bei der Aufnahme (am 20./VII.) 3050 g und nahm dann bis zum 27./VII. in einer gleichmässigen Kurve auf 3280 g zu. Die Stühle waren bei der Aufnahme fest. Kein Erbrechen. Die WASSERMANN'sche Reakt. im Blute stark + (4, 4, 4) und BRUCK +. In einer Blutprobe von der Mutter Wa. R. ebenfalls + (30, 90, 100) und BRUCK schwach +. PIRQUET (beim Kinde) neg.

Der Verlauf war anfangs normal. Der Ausschlag breitete sich während der ersten Tage etwas aus und zeigte zahlreichere und kräftig gefärbte Effloreszenzen (HERXHEIMER'sche Reaktion).

Am 25./VII. begann das Kind zu erbrechen (erbrach früher nur vereinzelt). Erbrach an diesem Tage 11 mal. Der Stuhl war etwas flüssig und schleimig. Anfangs wurden jedoch keine Anstalten getroffen, dieser Dyspepsie auf dietetischem Wege entgegenzutreten, aber da das Verhalten sich bis zum 26./VII. nicht besserte, wurde das Kind auf Hunger gesetzt und bekam dann Eiweissmilch, 20×8 . Am 27./VII. hatte sich sein Zustand gebessert, sowohl in Bezug auf den Stuhl als auch das Erbrechen; das Kind erbrach an diesem Tage nicht ein einziges Mal. Der Harn enthielt kein Eiweiss und keine reduzierende Substanz, aber im Sediment fanden sich spärliche Zylinder vor (27./VII.).

Während sich also die Dyspepsie besserte, so war dies jedoch, was den Allgemeinzustand betrifft, nicht der Fall. Gegen Mittag des 27./VII. verschlechterte sich der Zustand des Kindes schnell. Haut und Gesichtsfarbe leichenblass, rasch zunehmende Somnolenz. Am Nachmittage war die Temperatur auf $36^{\circ},2$ gesunken und die Pat. fühlte sich kalt an. Die Temperatur stieg trotz dreier Wärmeflaschen im Bette nicht. Der Puls klein und sehr unregelmässig(!). Stimulation (Kampfer, Koffein, heisse Bäder) hatte keinen Effekt, weder auf den Puls noch auf den Allgemeinzustand. Die Apathie steigerte sich zu vollständiger Bewusstlosigkeit. Keine Befunde von den Lungen oder Ohren. Fontanelle nicht gespannt, keine Nackensteifigkeit, kein Strabismus (der Zustand erinnerte klinisch an eine Meningitis). Der Tod trat am 28./VII. um $2^h 45'$ vm. ein.

Die *Sektion* (Prosektor FORSELIUS) am 28./VII. ergab typischluetische Veränderungen von Leber und Milz. In den Lungen einzelne bronchopneumonische Herde. Im Darmkanal keine pathol. anat., makrosp. sichtbare Veränderungen. Das grösste Interesse zog das Herz auf sich. Dieses war von gewöhnlicher Grösse, ziemlich fest. Klappen, Peri- und Endokard ohne Besonderheiten. Das Herzfleisch auffallend blass, fleckweise lehmfarben, mit sehr trübem Glanze. Hier und da violett schimmernde Streifen. Konsistenz beim Einschnitt zähe und fest. *Mikroskopisch*¹ zeigte das Herzfleisch eine diffuse, reichliche Bindegewebsbildung, in die Muskulatur eingesprengt. Das Bindegewebe ist meistens zellarm und verläuft in dünnen, feinen Zügen zwischen den Muskelzellen; hier und da ist es jedoch kräftiger, und besonders in der Umgebung der Gefässe verlaufen kräftige Scheiden von teilweise mehr zellreichem Bindegewebe. Herdweise sind zahlreiche Rundzellsinfiltrate vorhanden, besonders in der Umgebung der Gefässe. Letztere zeigen teilweise endarteriitische Veränderungen.

2. L. H. B., ♂, geb. 17./XI. 1923. Bei der Aufnahme ins Krankenhaus 1½ Monate alt (1140/1923).

Zweites Kind. Geburtsgewicht 2040 g. Wahrscheinlich nicht ausgetragen. Beide Eltern erklären, sie seien gesund und bestreiten eineluetische Infektion. Der Vater soll vor ca. 15 Jahren »Schlaftröpfeln«² gehabt haben; er wurde nicht untersucht und nicht behandelt. Das erste Kind war ein Partus praematurus im 8. Monate; es starb im Alter von 2 Monaten an unbekannter Krankheit. — Das Kind bekam während der ersten 2 Wochen die Brust, dann Allaitement mixte. Entwickelte sich ziemlich schlecht. Hatte früher keine Krankheit durchgemacht.

Eine Woche vor seiner Aufnahme ins Krankenhaus begann die Mutter zu bemerken, dass der Bauch des Kindes »angeschwollen« war. Da angenommen wurde, dass dies auf Verstopfung beruhe, wurden Laxantia angewendet, aber ohne die beabsichtigte Wirkung, d. h. der Bauch nahm eher an Grösse zu. Kein Erbrechen. Abgesehen davon, dass die Stühle während der letzten Tage etwas kittfarben und nach dem Abführen flüssig waren, hatten sie die ganze Zeit über nichts Besonderes gezeigt. Da der Allgemeinzustand schlechter zu werden begann,

¹ Für seine freundliche Hilfe bei der Verfertigung und Beurteilung der mikroskopischen Präparate bin ich dem Obduzenten des Krankenhauses, Prosektor FORSELIUS, Dank schuldig.

² Unter diesem Nahmen beschreibt er eine Krankheit, die in einem nächtlichen Ausfluss aus der Harnröhre bestanden haben soll (Pollutionen?).

wurde das Kind am 31./XII. 1923 von dem um Rat gefragten Arzte zwecks Beobachtung ins Krankenhaus geschickt.

Bei der Aufnahme wies es das Bild eines kleinen, atrophischen Kindes auf, mit einem Gewicht von 2530 g und einer Temperatur von $37^{\circ},7$ (nm.). Der Allgemeinzustand schlecht, die Hautfarbe blass; kein Ausschlag. Die Knochen des Schädels fest, die Suturen offen, die Fontanelle 4 cm breit. Der Nabel nicht vollkommen geheilt, sezernierend, seine Umgebung leicht gerötet, aber keine phlegmonöse Schwellung.

Die Drüsen am Hals kaum erbsengross; die Kubitaldrüsen nicht vergrössert. Lungen: O. Cor: Töne rein, regelmässig, kräftig(!). Bauch: gross, aufgetrieben, mit gespannter, glänzender Haut. Die Leber stark vergrössert. Man fühlt ihren harten, scharfen Rand, an dem die Incisura lig. teretis deutlich palpiert werden kann, 4 fingerbreit unterhalb des Rippenrandes in der Mamillarlinie. Die Milz vergrössert, hart; ihr runder, unterer Pol ist zwei fingerbreit unterhalb des Rippenrandes in der Mamillarlinie zu palpieren. Kein Aszites. Der Rachen blass. Keine luetischen Veränderungen an den Handflächen und den Fusssohlen. Röntgenuntersuchung der Lungen zeigte keine Veränderungen. PIRQUET nach 24^h neg. Da die WASSERMANN-Proben am bakteriologischen Laboratorium des SAHLGREN'schen Krankenhauses in Götting (wohin die serologischen Proben des Kinderkrankenhauses geschickt zu werden pflegen) nur an zwei Tagen der Woche ausgeführt wurden und das Kind an einem solchen Tage, zu einer Zeit, wo die Proben schon gemacht worden waren, ins Krankenhaus kam, so beschlossen wir mit dem Abnehmen der Blutprobe bis zum nächsten »WASSERMANN-Tag« zu warten. Vom Vater und von der Mutter des Kindes wurden dagegen Blutproben genommen und von diesen zeigte später die der Mutter eine stark positive (4, 4, 4) und die des Vaters eine negative Reaktion (100, 100, 100).

Unterdessen wurde auf Grund der klinischen Diagnose allein mit einer antiluetischen Behandlung des Kindes begonnen und es bekam am 1./I. 1924 0.005 Hg salicyl. intramuskulär. Als Nahrung bekam es Brustmilch, 100×6. Stuhl ohne Besonderheiten. Kein Erbrechen. Temperatur mit einer Wärme flasche normal.

Am 1./I. war der Allgemeinzustand unverändert. In der Nacht auf den 2./I. merkte man nach der Angabe der Nachtschwester nichts besonders bei dem Kinde. Der Puls war gut. Es verzehrte bei den Mahlzeiten seine Nahrung und war bei diesen Gelegenheiten vollkommen wach. Kein Erbrechen. Um 5^h morgens merkte die Nachtschwester beim Pflegen des Kindes

noch keine Veränderung. Als die Schwester um 6^h 45' in den Krankensaal kam, lag das Kind tot in seinem Bette. Zwischen 5^h und 6^h 45' soll die Nachtschwester ein paar mal an dem Bette des Kindes vorbeigegangen sein und dabei beobachtet haben, dass das Kind ruhig zu schlafen schien.

Sektion am 2./I. [FORSELIUS.] Die Leber ca. doppelt so gross als normal, ihre Farbe blass gelbbraun, die Oberfläche glatt. Ihre Konsistenz sehr fest und zähe. Die Schnittfläche in den vorderen Teilen schwielig graugelb, in den hinteren Partien blass braungelb. Das Parenchym lederartig, fest und zähe. Mikroskopisch zeigte sie das typische Bild einer hereditär luetischen Leber mit hochgradiger interstitieller Bindegewebsbildung zwischen den Acini und meistens hochgradiger Destruktion derselben. Das Bindegewebe stellt ein zellreiches Granulationsgewebe dar. Die Milz etwas vergrössert von braunroter Farbe, ziemlich fest, nicht markig. Blut: Am Leichenblut wurde die WASSERMANN'sche Reaktion gemacht und dabei festgestellt, dass dieselbe stark + war (4, 4, 4).

Das Herz von normaler Grösse. Seine Konsistenz etwas schlaff. Klappen und Endokard, sowie das Perikard ohne Besonderheiten. Das Herzfleisch ist sehr blass, seine Farbe grau-blassrot, die Schnittfläche ziemlich stark glänzend. Es macht einen zähen, festen und schwieligen Eindruck, sowohl für den Finger als auch für das Messer.

Die *mikroskopische Untersuchung* zeigt eine diffuse interstitielle Bindegewebsbeimischung, teils in Form von breiten, perivaskulären Bindegewebskapseln, teils in Form von feinen Zügen von Bindegewebe zwischen den kleinsten Muskelbündeln; die Muskelzellen, resp. die Muskelbündel sind an vielen Stellen durch Ödemlücken zersprengt. Recht zahlreich sind auch Rundzelleninfiltrate vorhanden, meistens ringsum die kleinsten Gefässe. Die diffuse Bindegewebsbeimischung gibt dem mit Hämatoxylin—van GIESON gefärbten Präparate einen leicht rotvioletten Farbenton.

Wir haben hier also mit zwei Fällen von klinisch und serologisch sicherer und typischer Syphilis bei ein paar Säuglingen im Alter von 2, resp. 1½ Monaten Bekanntschaft gemacht, welche nach einer kurzen und rasch fortschreitenden Krankheit unmittelbar nach Beginn der Behandlung mit Symptomen von Herzschwäche starben, und wo die Sektion ergab, dass die Grundlage für diese Herzschwäche in den bedeutenden Veränderungen von interstitiell-myokarditischer Natur ge-

sucht werden muss, welche sowohl makro- als auch mikroskopisch im Herzen zu finden waren.

In dem zuletzt relatierten Falle trat der Tod als *Mors subita* ein. Diese ist nach dem, was aus der Litteratur hervorgeht, bei hereditärer Syphilis von Säuglingen nicht ganz ungewöhnlich. Dies wird schon von TROUSSEAU betont. FINKELSTEIN erwähnt in seinem Lehrbuche¹ ebenfalls, dass bei Lues hereditaria Fälle von plötzlichem Tode beschrieben wurden. HENOCH² ist der Ansicht, dass der plötzliche Tod, über den bisweilen bei Lues hereditaria berichtet wird, keine andere Ursache zu haben braucht als die allgemeine Atrophie, welche diese Kinder zu kennzeichnen pflegt. FOURNIER³ berichtet i. J. 1901 über einen Fall, wo ein hereditärluetisches Kind, ohne früher irgendwelche Krankheitssymptome gezeigt zu haben, bei bestem Wohlbefinden plötzlich mit Erbrechen und Zeichen einer Hemiplegie erkrankte und nach wenigen Stunden starb. Bei der Sektion fand er Gummata mit Nekrosen in der Thymus und in Übereinstimmung mit der zu dieser Zeit geläufigen, später durch die Untersuchungen HAMMAR's widerlegten Auffassung von der Bedeutung der Thymus für den plötzlichen Tod (vgl. Thymustod) schrieb FOURNIER in seinem Falle den plötzlichen Tod diesen Thymusveränderungen zu. Verschiedene Verff. haben übrigens, wie schon teilweise aus dem Angeführten hervorgeht, verschiedene Erklärungen für diese *Mors subita* bei hereditären Syphilitikern gehabt, z. B. die allgemeineluetische Intoxikation (HEUBNER⁴), Athmungshemmung durch Kompression der vergrößerten Bauchorgane bei der Geburt (BONNET-LABORDERIE⁵), Fettdegeneration des Herzen (GUGGENHEIMER⁶), Zerstörungen in den Herzgang-

¹ Lehrbuch der Säuglingskrankheiten. Berlin 1921.

² Vorlesungen über Kinderkrankheiten. Berlin 1893.

³ Mort subite chez les enfants hérédosyphilitiques et syphilis conjugale. La semaine medicale. 1901. Nr. 7.

⁴ Cit. nach ZAPPERT in Handbuch der Geschlechtskrankheiten von FINGER, JADASSOHN, EHRMANN, GROSS. Wien und Leipzig. 1916.

⁵ Plötzlicher Tod syphilit. Neugeb. Rev. prot. de gyn. d'obst. et de péd. 1913. 1. Ref. in Zeitschr. f. Kinderh. 1913.

⁶ l. c.

lien durch ein Granulationsgewebe (WINOGRADOW¹). BERGHING² berichtet über ein 7 Monate altes Mädchen, welches im Laufe von drei Monaten ohne sichtbare Ursache drei nach ein paar Minuten vorübergehende *Anfälle von Asphyxie* mit Dyspnoe und Cyanose bekam. Eines Tages stirbt das Mädchen an einem solchen Anfälle gerade beim Spiel. Die Sektion ergab als wahrscheinlichste Ursache des plötzlichen Todes eine allgemeine Endo- und Periarteriitis in den kleinen Gefässen, eine »Arteriosklerose« des Herzens sowie die von WINOGRADOW erwähnten Schädigungen an den Herzganlien. Die syphilitische Infektion des Mädchens wurde path. anat. bei der Obduktion konstatiert und durch die Feststellung bestätigt, dass der Vater Syphilitiker war. Ein Fall von Mors subita, der ein einjährigesluetisches Kind während der Röntgenuntersuchung am Untersuchungstische betraf, wird von CHATELAIN³ erwähnt.

Plötzlichen Tod bei hereditär syphilitischen Kindern, wahrscheinlich durchluetische Myokardveränderungen verursacht, erinnern wir uns auch bei den oben erwähnten, von WERLICH, HEKTOEN, BERNHARD, FISCHER und SHUKOWSKY publizierten Fällen. WARTHIN⁴ ist der Ansicht, dass die von ihm beschriebene, vor allem durch eine ausgesprochene Fettdegeneration charakterisierte Myokarditis, auch wenn sie, wie dies zuweilen vorkommt, nur mikroskopisch zu beobachten ist, doch eine ausgesprochen praktische Bedeutung hat, nicht nur als Ursache für eine Anzahl Herzfehler und kardiale Störungen intra vitam, sondern auch als Grundlage für die plötzlichen Todesfälle bei hereditär syphilitischen Kindern und dass sie also ihr Leben direkt bedroht.

Nach dem zu schliessen, was aus MRACEK's oben erwähnter Zusammenstellung hervorgeht, spielen dieluetischen Herzveränderungen auch bei Erwachsenen als Todesursache eine

¹ Cit. nach ZAPPERT, l. c. und BERGHING s. u.

² Arteriosclerosi del miocardio da sifilide ereditaria. *Gezetta degli ospedali*. 1900. Nr. 75.

³ Mors subite d'un her. syph. au cours d'un examen radioscopique, *Clin. inf. Bd. 12*. 1914. Ref. in *Zeitschr. f. Kinderh.* 1914.

⁴ l. c.

schicksalsschwere Rolle. Aus seiner Statistik ergibt sich, dass unter den 63 Todesfällen nicht weniger als 21 (alles Erwachsene) eines plötzlichen Todes starben, bei bestem Wohlbefinden, oft nach einer Mehrleistung des Herzens, z. B. nach einer Mahlzeit, einem Alkoholrausch, einem Koitus u. s. w., bisweilen aber ohne dass eine solche direkte Veranlassung vorlag.

Die Todesart, welche wir bei meinem ersten Falle finden, muss ebenfalls als Folge einer Herzinsuffizienz betrachtet werden, wenn auch der Tod nicht subito eintrat. Allerdings kam hier eine an Intoxikation grenzende Dyspepsie hinzu, aber diese hatte doch die Akme passiert, als die Symptome der Herzschwäche einsetzten. Die leichenblasse Farbe, die kollapsartige, allgemeine Verschlechterung mit ausgesprochener Untertemperatur und der kleine, unregelmässige Puls, der auf keine Stimulation reagierte, machen es wahrscheinlich, dass die Myokarditis, welche bei der Sektion konstatiert wurde, als das anatomische Gegenstück zu diesen Symptomen betrachtet werden muss und dass wir in dieser die nächste Todesurache zu sehen haben. Diese Todesart wurde auch bei den von MRACEK zusammengestellten Fällen oft beobachtet und M. gibt an, dass sie nach der Mors subita die gewöhnlichste Todesart bei Herzlues ist.

Man fragt sich nun: haben dieluetischen Herzveränderungen bei Lues congenita auch noch eine andere Bedeutung, als dass sie bisweilen einen plötzlichen Tod veranlassen oder als pathologisch-anatomische Kuriosa interessieren?

Es wurde oben gezeigt, dass ADLER und WARTHIN Gründe dafür angeführt haben, dass die Auffassung, welche den betreffenden Veränderungen nur Kuriositätsinteresse zuschreibt, als unrichtig angesehen werden muss. Im Gegenteil — der letztere hebt hervor, dass die Veränderungen wahrscheinlich nicht so ungewöhnlich sind, wie man bisher gelaubt hat. Ferner verdient in diesem Zusammenhang darauf hingewiesen zu werden, dass nicht weniger als 3 von WARTHIN'S 12 Fällen (in seiner ersten Mitteilung) das klinische Bild eines *kongenitalen Herzfehlers* aufwiesen.

In der Litteratur kommen in der Tat nicht so wenige Fälle vor, wo der Verf. darauf Anspruch macht das Vorhandensein einer luetischen Herzaffektion konstatiert zu haben, auf Grund der Symptome, welche dieselbe (in Form einer Myo- oder Endokarditis?) zur Zeit des Lebens verursacht hat. Die Fälle wurden bei spezifischer Behandlung gesund und die pathologisch-anatomische Bestätigung der Diagnose fehlt aus diesem Grunde. MRACEK teilt in seiner Zusammenstellung zahlreiche Fälle mit, die von RUMPF, HALLOPEAU, LANDOUZY und LANCEREUX bei Erwachsenen beobachtet wurden, wo ein »Herzfehler« von unbestimmter Art bei luetischen Personen nach spezifischer Behandlung vollkommen ausheilte. BUCHWALD¹ behauptet sogar, dass er aus seiner eigenen Erfahrung nicht weniger als 20 derartige Herzfehler sammeln konnte. Die klinischen Symptome, welche erwähnt werden, sind Herzvergrößerung, Geräusche, Arrhythmie, Cyanose (Morbus coeruleus), Anfälle von Dyspnoe, Asphyxie, Bauchschmerzen und Zeichen einer Embolie.

Bei dem ersten von meinen Fällen zeigte das klinische Bild deutliche Symptome von Herzschwäche mit Kollaps, ausgesprochene Blässe, kleinen und unregelmässigen Puls. Es sei auch an den von Fischer beschriebenen Fall erinnert, der schon lange wegen eines Herzfehlers in Behandlung gestanden war und wo nach seinem plötzlich erfolgten Tode bedeutende endomyokarditische Veränderungen luetischer Natur gefunden wurden, welche wahrscheinlich dem Herzfehler zu Grunde lagen. ALFRED FRIEDLÄNDER² hebt hervor, dass nach seiner Erfahrung Syphilis congenita nicht so ganz selten degenerative myokarditische Veränderungen setzen soll, welche sich klinisch in Form einer Herzvergrößerung oder eines Geräusches äussern können, Symptome, welche dann einer spezifischen antiluetischen Behandlung weichen können.

Ja, es gibt sogar Verff., welche Gründe für die Ansicht vorgebracht zu haben glauben, dass Lues congenita die Hauptursache

¹ Deutsche med. Wochenschr. 1889. Nr. 52.

² Myocardial degeneration in congenital syphilis. Archiv of pediatrics. Bd. 38. Nr. 7. 1921.

für die als kongenital betrachteten Herzfehler darstellt (DE STEFANO¹, HUCHARD, EGER, ARMAND-DELILLE, WATSON, FERGUSON²) und LEO HAHN³ schreibt dieser Krankheit die Entstehung nicht nur von angeborenen Klappenfehlern, sondern auch von Angioneurosen zu.

Wie es sich damit nun verhalten möge und auch wenn man nicht geneigt ist die weite Auffassung der letztgenannten Verff. von der Rolle, welche die Syphilis congenita für die Krankheiten des Herzens bei Kindern spielt, anzuerkennen, so geht doch aus dem oben Angeführten hervor,

1. dassluetische myocarditische Herzveränderungen bei Lues hereditaria möglicherweise nicht so selten sind wie man im allgemeinen glaubt; die kontrastierenden Angaben über ihre relative Seltenheit, resp. Häufigkeit beruhen wahrscheinlich darauf, dass sie sowohl bei der klinischen Untersuchung, als auch am Sektionstische oft übersehen, resp. missdeutet werden, wenn man nicht die Aufmerksamkeit auf die Möglichkeit ihres Vorkommens gerichtet hat;

2. dass diese Veränderungen sicher bisweilen zu klinisch diagnostizierbaren Herzfehlern Veranlassung geben können, welche manchmal mit kongenitalen Herzfehlern verwechselt werden und bei einem Teile der Fälle einer antiluetischen Behandlung zugänglich sein dürften;

3. dass sie eine gewisse prognostische Bedeutung haben, indem sie als direkte Todesursache eine Rolle spielen können, wobei der Tod nicht selten den Charakter einer Mors subita annimmt.

¹ *Pediatrics* 1920. H. 21. S. 992 (Unter 32 Fällen von kongenitalen Herzfehlern Syphilis congenita in 72 %).

² Sämtliche ausser DE STEFANO zitiert nach J. ZAPPERT in »Handbuch der Geschlechtskrankheiten«, herausgeg. v. FINGER, JAßASSOHN, EHRLICH, GROSS. Wien. 1916.

³ Herz- und Gefäßstörungen bei Lues congenita undluetischer Keimschädigung. *Zentralbl. f. innere Medizin*. 1921. Nr. 42.

NYUTKOMNA BÖCKER:

H. FINKELSTEIN: Lehrbuch der Säuglingskrankheiten. Dritte Aufl. Berlin 1924. Verlag Julius Springer.

BERNHARD BENDIX: Lehrbuch der Kinderheilkunde. Achte Aufl. Berlin och Wien 1923. Verlag Urban & Schwarzenberg.

P. NOBÉCOURT: Clinique médicale des enfants. Affections de l'appareil respiratoire. Paris 1924. Masson et Cie, Editeurs.

Medizinischer Verlag von S. KARGER in Berlin NW 6

Vom
Jahrbuch für Kinderheilkunde
und physische Erziehung

Herausgegeben von

J. v. BOKAY.	A. CZERNY.	E. FEER.	O. HEUBNER.	E. MORO.
Budapest.	Berlin.	Zürich.	Dresden.	Heidelberg.

liegen bis jetzt 105 Bände vor. Monatlich erscheint ein Heft. 6 Bände bilden einen Band zum Preise von M. 18.—. Von den früher erschienenen Bänden sind noch lieferbar: 1—22, 24, 26—35, 37—38, 40—44, 47, 49, 50, 55—60, 69—70, 81—88, 96, 97, 100—105. Zu jeder weiteren Auskunft ist der Verlag gern bereit. Man abonniert bei jeder Buchhandlung oder direkt beim Verlage S. Karger, Berlin NW 6. Karlstr. 15.

**ABHANDLUNGEN AUS DER KINDERHEILKUNDE
UND IHREN GRENZGEBIETEN**

BEIHEFTE ZUM JAHRBUCH FÜR KINDERHEILKUNDE

HERAUSGEGEBEN VON A. CZERNY

erscheinen in zwanglosen Heften, welche für die Abonnenten des Jahrbuchs zu ermäßigten Preisen abgegeben werden. Soeben erschienen:

Heft 1. *Die Behandlung der kindlichen Lungentuberkulose mit dem künstlichen Pneumothorax.* Von Dr. HELENE ELIASBERG und Dr. PHILIPP CAHN in Berlin. M. 2.60.

Heft 2. *Beiträge zur Myokarditis im Kindesalter, besonders zur isolierten, akuten Myokarditis und zur Frage der Myokarditis bei Status thymolympathicus.* Von Dr. M. VISCHER in Basel. M. 4.20.

Über
KLINIK UND EPIDEMIOLOGIE DER PERTUSSIS

Von Dr. D. POSPISCHILL
in Wien

Lex.-8° 180 Seiten. Mit 3 Kurven im Text und 2 Tafeln. Preis M. 6.—.

Zbl. f. d. ges. Kind.: Auf Grund von 25000 in 19 Jahren beobachteten Fällen... wird sicher jeder aus diesem Buch, in dem reichste Erfahrung mit ausgezeichnete klinischer Beobachtung sich paaren, mannigfache Anregung und viel Neues mitnehmen.

**THERAPEUTISCHES VADEMEKUM FÜR DIE
KINDERPRAXIS**

Von Prof. Dr. H. KLEINSCHMIDT
in Hamburg

2.—3. Auflage. IV u. 196 Seiten Kl.-8°. Preis M. 4.—.

Handbuch der NERVENKRANKHEITEN IM KINDESALTER

Herausgegeben von

L. BRUNS.	A. CRAMER.	TH. ZIEHEN.
Hannover.	in Göttingen.	in Berlin.

XIII u. 980 Seiten. Lex.-8°. Mit 189 Abbildungen im Text u. 3 Tafeln. Preis gbd M. 36.—.
Die Preise sind Goldmarkpreise (1 Goldmark = $\frac{10}{16}$ Dollar).

Medizinischer Verlag von S. KARGER in Berlin NW 6

